FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE CAEN

ANNEE : 1969 N° : 9

THESE

pour
le

DOCTORAT en MEDECINE

DIPLOME D'ETAT
par

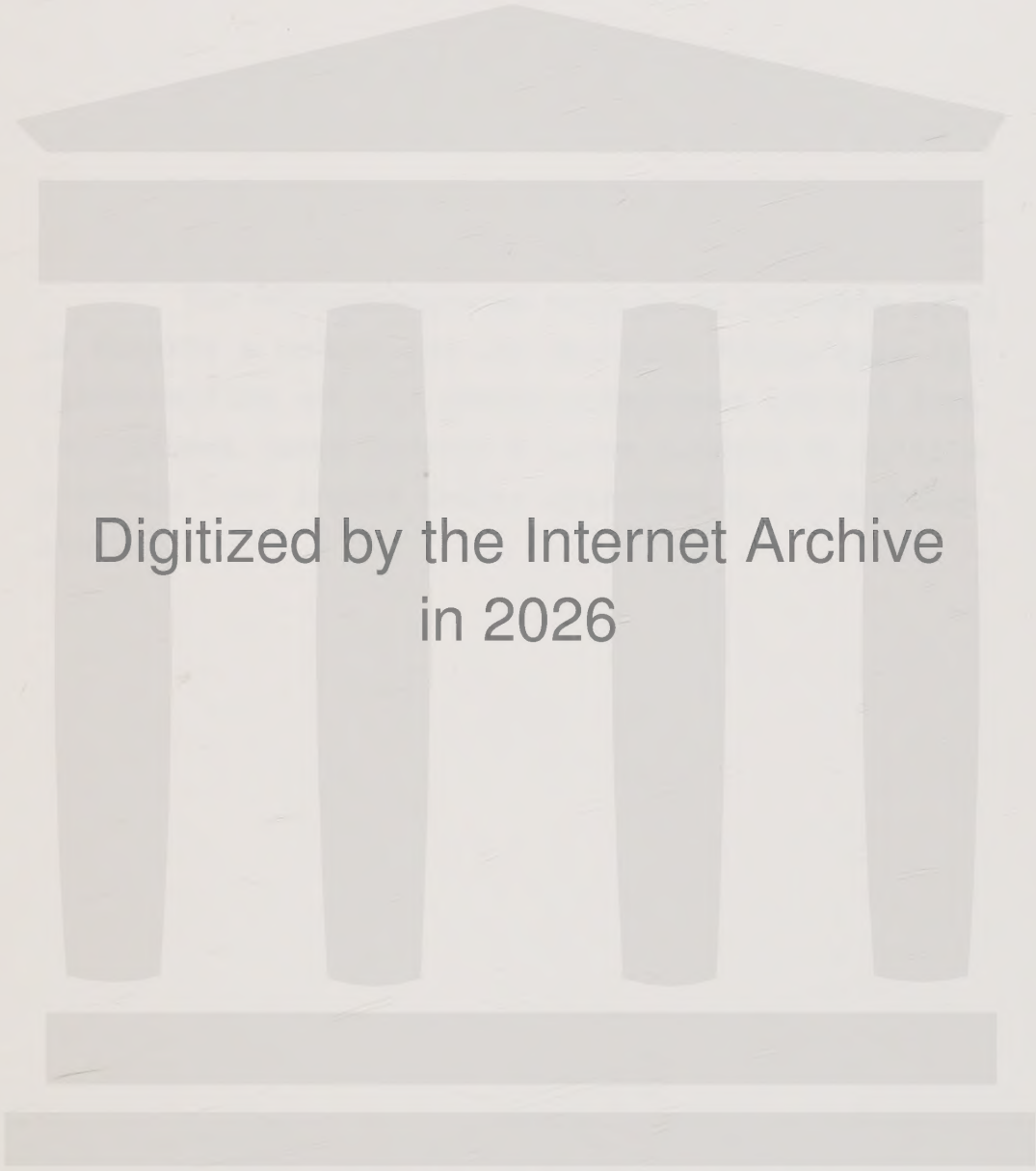
Michel ZARB

né le 29 juillet 1942 à Caen

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : 4 DEC 1969

Role des Hydrates de Carbone dans la Genèse de L'athérome

PRESIDENT : Mr. le professeur LEMAIRE


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542712_0002

Par délibération en date du 29 novembre 1969, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de CAEN

DIRECTEUR HONORAIRE ..... : M. MORICE

PROFESSEUR HONORAIRE ..... : M. VIGOT

DOYEN ..... : **J. PORIN**

PROFESSEURS TITULAIRES :

MM.	BONNET	Clinique obstétricale
	GUIBE	Clinique chirurgicale
	LACROIX	Clinique et pathologie chirurgicales
	LEMAIRE	Physiologie
	LEMENAGER	Pathologie générale et expérimentale
	LHIRONDEL	Clinique médicale infantile
	OLIVIER	Clinique médicale
	POULAIN	Médecine opératoire
	ROUSSELOT	Anatomie pathologique
	SAVINI	Pharmacologie
	VILLEY	Clinique médicale

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES :

MM.	BRION	Neurologie et psychiatrie
	CAEN	Hématologie, sérologie, immunologie
	CATTAN	Médecine générale et thérapeutique
	DAVERNE	Electro-radiologie

...

MAITRES DE CONFENCES AGREGES (suite) :

MM.	DESCHAMPS	Dermatologie
	FABRE	Physiologie
	FERNANDEZ	Physique
	FOUCAULT	Médecine générale et médecine expérimentale
	GUIHARD	Médecine générale
	IZARD	Histologie
	MOREL	Bactériologie, parasitologie, virologie
	MORIN	Neurologie et psychiatrie
	PIN	Biochimie
	PHELINE	Anatomie
	POILPRE	Neurologie et psychiatrie
	THERET	Histologie
	VALLA	Médecine générale et therapeutique
	VENEZIA	Pédiatrie

- A mes parents
  avec toute mon affection et ma reconnaissance.

- A ma femme, à Florence et à Béatrice.

- A mes amis.

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur LEMAIRE

Titulaire de la Chaire de Physiologie

de la Faculté de Médecine de CAEN

qui nous a fait l'honneur de bien

vouloir accepter la présidence de

cette thèse.

En hommages respectueux

Au Docteur Aubrion

qui nous a confié le sujet de

cette thèse, et a bien voulu

nous guider dans ce travail,

un témoignage de notre respec-

tueuse gratitude.

ROLE DES HYDRATES DE CARBONE

DANS LA GENESE DE L'ATHEROME

INTRODUCTION

Les maladies vasculaires représentent actuellement la principale cause de mortalité, dans le cadre de notre société moderne. Leur pronostic est si sombre, que leur pourcentage de décès dépasse de loin, ceux par néoplasmes et les décès accidentels. C'est pourquoi, j'ai toujours été vivement intéressé par ces maladies qui concernent ou concerneront une grande partie de la population.

Si dans la grande majorité des cas, la maladie vasculaire se traduit plus ou moins bruyamment pour le clinicien, par la coronarite, l'artèrite des membres ou l'accident cérèbral, pour l'anatomopathologiste, elle prend l'aspect de l'athèrome. L'athèrome est habituellement considéré comme un dépôt de substances lipidiques s'effectuant dans la paroi des artères, réduisant leur lumière et ralentissant la circulation parièrale ; ce qui revient à diminuer l'oxygènation des tissus. Or les tissus les plus sensibles à l'hypoxie sont aussi les tissus les plus nobles ; il est donc tout naturel que la pathologie de l'athèrome se cristallise plus facilement sur ces derniers, à savoir le coeur et le cerveau.

La pathogènie exacte de l'athèrome est encore mal connue. Elle procède très certainement de plusieurs incidences, parmi lesquelles les facteurs hérèditaires, la sexualité, les troubles du métabolisme artèriel et, peut-être ceux des plaquettes sanguines ont été les plus remarqués. Quoiqu'il en soit, l'accent a été mis essentiellement, ces dernières années, sur un trouble du métabolisme lipidique, et singulièrement sur les hyperlipidémies constitutionnelles. Il s'en est suivi un certain nombre de règles hygiéniques et alimentaires, dont essentiellement des restrictions en lipides totaux et surtout en lipides saturés. Il s'en est suivi également un certain nombre de règles thérapeutiques aux résultats incertains. Assez récemment cependant, la découverte de plusieurs types d'hyperlipidémies constitutionnelles et les progrès de l'électrophorèse ont fait mettre l'accent sur un certain type d'hyperlipidémies particulièrement athérogènes, qui serait insensible à la restriction lipidique, mais qui serait sensible à la restriction glucidique.

Il s'agit là d'un fait assez nouveau et lourd de conséquences prophyllactiques et thérapeutiques. Savoir si réellement les glucides, et en particulier le saccharose, largement consommé dans le monde, pourrait avoir un rôle majeur, fut la question que nous nous sommes posés et que nous allons tenter de discuter dans cette thèse.

Pour cela, nous envisagerons, après quelques considérations de base sur la maladie artérielle en général :

- I Le problème général des hyperlipidémies

- II La classification la plus plausible des hyperlipidémies

- III Les hyperlipidémies qui sont particulièrement en rapport avec les glucides

- IV Avant d'essayer d'en tirer des conclusions valables, sur le rôle exact des glucides et l'importance de ce problème dans la pratique quotidienne de l'athérosclérose.

I CONSIDERATIONS GENERALES SUR :

Les rapports nutrition-lipidémie

L'athérome

Les hyperlipidémies

A - Rapports Nutrition-Lipidémie.

Il existe de nombreux indices mettant en relation la nutrition, probablement par son influence sur le taux des lipides circulants, avec la progression inexorable de la maladie vasculaire athéroscléreuse et les séquelles cliniques bien connues qui en découlent.

Certes on sait depuis longtemps que tout repas entraîne physiologiquement une augmentation de la lipidémie ; mais, en général, chez la plupart des sujets, cette augmentation est modérée et brève et, en tout état de cause, la lipidémie revient à un chiffre considéré comme normal à l'état de jeune. Par contre, chez les sujets pathologiques, la lipidémie dépasse souvent les limites considérées comme normales à l'état de jeune, tandis que le moindre repas entraîne une accentuation importante et durable des chiffres de la lipidémie.

Mais les habitudes alimentaires et en particulier, celles qui influencent le genre et la quantité des graisses et des glucides consommés, varient énormément avec les différentes régions du monde. Des études ont été pratiquées pour déterminer les relations entre les habitudes alimentaires, avec les différents taux sanguins de tous les lipides, et avec la mortalité par maladie coronaire. Ainsi, dans leurs travaux, ANTONIS et BEHRSON ont soumis des prisonniers d'âge moyen et sains, Européens et Bantous, à différents types d'alimentation. Une partie de leurs sujets ont absorbé une alimentation type bantou (protéines I5 %, lipides I5 %, hydrates de carbone 70 %) ; à ce moment l'ensemble des lipides sanguins, cholestérol total et triglycèrides, devient très bas, atteignant les taux observés chez les natifs bantous vivant librement. Puis, avec un régime européen (protéines I5 %, glucides 45 %, lipides 40 %), toutes les valeurs des lipides augmentaient, chez les Européens comme chez les Bantous, surtout quand les lipides étaient représentés par le beurre.

Néanmoins la valeur de la lipidémie est modifiée par bien d'autres éléments que la nutrition. Il n'est pas douteux qu'un certain nombre de facteurs d'ambiance agissent et interagissent avec les facteurs de l'hôte, pour déterminer déclenchement, progression et manifestations cliniques de la maladie vasculaire. En particulier, le stress qui fait

partie de notre vie de tous les jours, apparaît fortement hyperlipidémiant. Ainsi, il fut rapporté aux Etats-Unis que la lipidémie d'un groupe d'étudiants, volontaires, à l'occasion d'un examen universitaire, a évolué de la façon suivante :

- d'abord ascension lente et progressive dans les 4 à 5 semaines précédant l'examen, avec un sommet la veille même de l'examen.
- puis descente rapide mais modérée.
- ensuite ascension progressive et rapide avec un maximun le jour des résultats.
- enfin descente progressive et prolongée jusqu'au taux antérieur.

Ainsi il apparaît bien que la nutrition, si elle joue un rôle non négligeable dans la constitution de l'hyperlipidémie (c'est ce moyen seul et unique que l'on utilise chez l'animal de laboratoire), n'est pas le seul facteur intervenant, loin de là.

B - L'athérome : condition nécessaire et suffisante pour la détermination de la maladie vasculaire ?

a) l'athérome est-il synonyme de maladie artérielle ?

On a vu que l'athérome se rencontrait presque toujours chez le sujet faisant une maladie artérielle. Mais il n'y

a pas néanmoins de parallélisme strict entre la lipidémie, l'existence de l'athérome et la survenue de la maladie artérielle. Tous les sujets athèromateux ne font pas une coronarite ; de la même façon, un infarctus peut parfois survenir chez un sujet normolipémique ou indemne de toute lésion athèromateuse. On retrouve là, ainsi que nous l'avons exposé plus haut, l'importance des facteurs d'ambiance et en particulier du stress.

b) rôle de la thrombose

Il semblerait d'après différents auteurs, dont Robert RAYNAUD, que l'hypercoagulabilité soit, avec la surcharge graisseuse des artères, le facteur déterminant de la maladie artérielle. On a constaté que l'hypercoagulabilité allait souvent de pair avec l'hyperlipoprotéinémie béta lente. On a invoqué que cette hypercoagulabilité pouvait provenir d'une instabilité humorale, conséquence d'une sensibilité neuro-végétative plus troublée encore chez l'anxieux, le surmené, le civilisé. De nombreux auteurs estiment donc que stéatose et athèrosclérose s'accompagnent volontiers de thrombose, mais ils estiment également que cette complication survient d'autant plus facilement que la stéatose se développe sur des lésions artérielles préexistantes.

c) rôle des agents d'agression

On arrive ainsi à la notion de lésion vasculaire pré-

existante, au dépôt de l'athérome et à la maladie qui en découle. Cette lésion vasculaire originelle, qui pourrait être évoquée dans l'accident coronaire ne s'accompagnant pas d'hyperlipidémie, par exemple, peut être due à une multitude de facteurs :

- facteurs physiques : hypertension
- facteur chimique : tabac
- facteur métabolique : diabète

La présence de cholestérol dans les lésions artérielles ne serait alors qu'un phénomène secondaire, se produisant seulement après destruction partielle des cellules des parois artérielles ; une lipidémie élevée ne faisant alors qu'accélérer la vitesse de dépôt du lipide sur les régions endommagées.

Pour F. E. KENDALL, le principal facteur d'agression des artères serait le jeûne, car s'accompagnant d'une hypoglycémie rendant la nutrition des cellules de la paroi artérielle très problématique et affaiblissant par là même l'artère, et la rendant ainsi sensible à des agressions même minimes. A noter que la majorité des physiologistes estiment que la glycorégulation empêche toute hypoglycémie en cas de jeûne.

En conséquence, l'athérome apparaît comme une condition souvent nécessaire, mais jamais suffisante pour la déter-

mination de l'accident artériel.

C - Problème général des Hyperlipidémies.

a) quand parler d'hyperlipidémie ?

On appelle hyperlipidémie toute augmentation dans le sang de l'ensemble ou d'une fraction des lipides y circulant physiologiquement. Donc pour parler d'hyperlipidémie, il faut pouvoir se référer à des chiffres normaux valablement établis. A ce propos, il convient de rappeler l'importance à attacher aux méthodes de dosage employées, pour pouvoir attribuer une valeur aux résultats obtenus. Pour la détermination de ces chiffres dits "normaux", il convient également de préciser la population pour laquelle ils sont valables, étant donné l'influence du niveau de vie et du contexte alimentaire sur le taux des lipides sanguins.
Il faut aussi tenir compte de l'âge, puisque le cholestérol augmente avec l'âge jusqu'à 60 ans.

On admet, en France, comme chiffres "normaux" :

lipides totaux :	5 à 7 g/l
cholestèrol total :	2,33 g/l + ou - 0,85
triglycèrides :	I,40 g/l + ou - 0,60
phospholipides :	2,50 g/l + ou - 0,30
acides gras libres :	0,3 - 0,6 meq /I

Les chiffres sont considérés comme pathologiques à partir de :

9 g/l pour les lipides totaux

3 g/l pour le cholestèrol total

2 g/l pour les triglycèrides

Il est nécessaire de répéter ces examens, quand on soupçonne l'existence d'une hyperlipidémie, car il est important de définir si cette hyperlipidémie est stable ou variable, ce qui peut être un critère de différenciation des différents types d'hyperlipidémie.

b) Historique des recherches dans le domaine des hyperlipidémies

C'est en I836 que l'on relève dans la littérature médicale les premières notions relatives aux hyperlipidémies, avec la description par RAYER des premiers xanthomes cutanés et tendineux. Puis, en I85I, sont établies les premières descriptions cliniques des hyperlipidémies avec ADDISON et GULL.

En I873, QUINQUAD établit la relation existant entre xanthomes et troubles biologiques des lipides. En I890, CARRY rapporte la première étude familiale. En I932, BURGER et GRUTZ découvrent un cas de lipidose avec hépatomégalie et splénomégalie, xanthomatose de la peau chez un enfant de I2 ans ; ils arrivent à démontrer que cette hyperlipidémie est dépendante de l'apport lipidique. En I943, HAHN signale le rôle clarifiant de l'héparine, chez un patient présentant, en période digestive, un sérum lactescent. Ce n'est qu'en

I948 que THAN-HAUSER et MAGENDANTZ proposent une classification séparant les hypercholestèrolémies des hyperlipémies essentielles familiales.

Dans une période plus récente, on arrive avec AHRENS en I96I, à individualiser deux variétés d'hypertriglycéridémie primaire, selon le mode d'induction alimentaire (dépendance soit des hydrates de carbone, soit des graisses).
Puis, à partir de I962, GORDIS et BIRMAN entre autres, démontrent l'hétèrogénéité des particules graisseuses du plasma lipémique, et l'existence, au sein des macromolécules de particules d'origine endogène (définies ultérieurement comme lipomicrons) et exogène ou chylomicrons.

Enfin, en I963, LEES et Hatch, par adjonction au tampon classique de sérum - albumine humain, obtiennent à partir du plasma, par électrophorèse sur papier, une séparation des lipoproteines de très basse densité (inférieure à I006) en chylomicrons et prébétalipoprotéines, ainsi qu'un isolement beaucoup plus net des lipoprotéines béta et prébéta.

Ainsi quatre variétés de lipoprotéines sont différenciées (chylomicrons, béta, prébéta et alphalipoprotéines) ; et cette différenciation est à la base d'une classification des hyperlipoprotéinémies familiales ou acquises, mais toujours primitives, en 5 types, relevant probablement, pour chacun, d'erreurs métaboliques héréditaires spécifiques.

Cette classification, dite de FREDRICKSON, est celle qui, actuellement, fait autorité dans ce domaine.

CLASSIFICATION DES HYPERLIPIDEMIES

Jusqu'à ces dernières années, il faut bien reconnaître que les hyperlipidémies n'avaient guère retenu l'audience des praticiens. En effet le diagnostic précis de ces anomalies apparaissait problème de spécialiste, tant il semblait exiger de techniques difficiles ; et d'autre part, la thérapeutique instituée s'avérait bien souvent décevante. Mais il faut bien dire que ces difficultés allaient souvent de pair avec une carence dans l'existence d'une classification adoptée et pratique des hyperlipidémies. Ces difficultés commencèrent à s'estomper en I948, quand MAGENDANTZ et THANHAUSER proposèrent une classification séparant hypercholestèrolémies et hypertriglycéridémies. Depuis, de nouvelles classifications, de nouvelles techniques sont apparues et il semble que l'avis des praticiens ait changé parallèlement, expliquant l'intérêt qu'éveille maintenant le cholestérol, intérêt qui paraît, par contre, bien souvent démesuré.

A : Première classification :

HYPERCHOLESTEROLEMIES et HYPERTRIGLYCERIDEMIES

Cette classification est simple, facile à retenir et à

utiliser, mais incomplète, comme nous allons le voir. Dans l'ensemble il existerait deux sortes d'hyperlipidémies :

- les hypercholestèrolémies ou hyperlipidémies à sérum clair, qui sont également des hyperlipidémies stables, (c'est à-dire des hyperlipidémies dont le taux reste égal ou très voisin à des examens répétés, quelque soit le traitement ou le régime institué entre ces examens). Dans ces hyperlipidémies, le laboratoire nous apprend que le chiffre des triglycérides est subnormal, et que l'élévation des lipides totaux est inférieure à trois fois l'élévation du cholestèrol.

- les hypertriglycéridémies ou hyperlipémies sont des hyperlipidémies à sérum opalescent ou lactescent ; ce sont des hyperlipidémies éminèment variables d'un examen à l'autre, selon le régime et le traitement institué. Dans cette deuxième forme, par contre, le laboratoire indique une élévation des lipides totaux supérieure à trois fois le taux du cholestèrol. Mais il existe par contre des hyperlipémies minimes ou en rémission qui sont à sérum clair ; et, en tout état de cause, il ne faut pas oublier que cette classification n'est applicable qu'aux hyperlipidémies primitives.

B : Deuxième classification :

HYPERLIPIDEMIES PRIMITIVES et SECONDAIRES.

En effet, il faut avoir à l'esprit qu'il existe des hyperlipidémies secondaires à côté des hyperlipidémies idiopathi-

ques primitives. A ce propos J-L de GENNES demande de ne considérer une hyperlipidémie comme secondaire que dans la mesure où on a tout fait, en particulier l'enquête anamnestique et familiale, pour affirmer qu'elle n'est pas héréditaire. On voit déjà que la différenciation hyperlipidémie primitive et secondaire peut être subtile et qu'il sera parfois délicat de trancher. Mais, plus encore, on a remarqué que les complications des hyperlipidémies pouvaient affecter certains organes, comme le pancréas, pour donner des affections pouvant être à l'inverse responsables d'une hyperlipidémie secondaire.

Ces hyperlipidémies secondaires sont plutôt des hyperlipidémies d'accompagnement, car elles font en fait partie de la symptomatologie ou découlent de maladies connues que nous allons rappeler. De toutes façons, il est intéressant de les reconnaître, ne serait-ce que pour les sanctions thérapeutiques qui en découlent : c'est-à-dire, l'effet remarquable, sur la lipidémie, du traitement étiologique institué.

a) Hyperlipidémie du diabète sucré

- mécanisme : il existe une perturbation portant à la fois sur la lipogenèse et la lipolyse. Ainsi le diabétique qui voit son métabolisme glucidique ralenti, compense ce fait par un métabolisme des graisses accru. D'autre part, la liposynthèse normale demande un apport de TPNH2, électivement pro-

duit par le métabolisme du glucose, grâce à la voie des pentosesphosphates ; du fait de la carence de la fonction glucidique, la réaction est orientée vers la biosynthèse du cholestèrol.

biologie : dans cette maladie le taux des lipides totaux souvent augmenté, dépasse rarement IO g/l et les sérums lactescents sont fort rares. Le taux de cholestèrol n'est augmenté que de façon très modérée ; au contraire le taux des triglycérides est souvent majoré notablement. Par contre il est des cas également où l'hyperlipidémie est très importante, pouvant s'accompagner d'un sérum lactescent : c'est le cas de la cétose diabétique et notamment du coma acidocétosique où l'on peut rencontrer des lipides totaux à 20 - 30 g/l avec surtout hypertriglycéridémie. Mais là, le contexte clinique doit faire évoquer le diagnostic. De la même façon, dans le diabète lipoatrophique on retrouve une hyperlipidémie intense avec un diabète résistant à l'insuline.

b) Hyperlipidémies des affections endocriennes

Il s'agit surtout du myxoedème où on rencontre un cholestèrol à 3-4 g/l, accompagné d'une élévation parallèle des phospholipides, et des lipides totaux à IO-I2 g/l. Cependant, pour les auteurs Anglo-Saxons, cette élévation n'est absolument pas constante chez

l'enfant, si elle manque rarement chez l'adulte ; ce qui implique un facteur de surcharge non spécifique de l'hypothyroïdien.

On note également des hyperlipidémies dans :

- le panhypopituitarisme
- le phéochromocytome
- la maladie de Cushing, à rapprocher des hyperlipidémies induites par les traitements cortisoniques prolongés.

c) Hyperlipidémies des maladies du foie

On n'envisagera que les hyperlipidémies par cholostase et par cirrhose.

- Dans les cholostases, la rétention touche surtout cholestèrol et phospholipides et s'accompagne d'hyperbilirubinémie conjuguée avec sels et pigments biliaires dans les urines. Cette rétention se retrouve nettement dans les cholostases extra ou intrahépatiques et également dans les cholostases anictèriques.

- Les cirrhoses biliaires s'accompagnent d'hyperlipidémie avec production de béta lipoprotéines anormales.

d) Hyperlipidémies des maladies du rein

Il s'agit essentiellement du syndrome néphrotique où se rencontre une hypercholestèrolémie importante

de l'ordre de 4 à 5 g/l, avec des phospholipides proportionnellement moins élevés. Le taux des triglycérides est très variable, parfois subnormal, ailleurs très élevé, pouvant alors s'accompagner d'une lactescence du sérum.

Une hyperlipidémie d'accompagnement peut survenir transitoirement dans les glomérulo-néphrites aigues, ainsi que dans la thrombose des veines rénales.

e) Hyperlipidémie des pancréatites

On note chez ces malades l'existence fréquente d'hypercholestèrolémie et d'hyperlipémie avec parfois même lactescence du sérum.

A côté de ces hyperlipidémies d'accompagnement, il existe des hyperlipidémies primitives que nous allons pouvoir étudier avec plus de précision grâce à la classification de FREDRICKSON. A cette occasion nous verrons qu'il est possible de distinguer:

- des hyperlipidémies dépendantes des graisses alimentaires.
- des hyperlipidémies dépendantes des glucides alimentaires.
- des hyperlipidémies mixtes.

C : Introduction à la classification de FREDRICKSON

a) Notion de lipoprotéine

Comme on l'a vu dans les pages précédentes, la classification des troubles lipidiques familiaux, éventuellement athèrogènes, basée sur le dosage des fractions lipidiques du sérum (cholestèrol - triglycérides - phospholipides), doit aujourd'hui être abandonnée, car n'apportant pas les informations nécessaires. Dautre part, on a établi que les lipides dans le plasma se combinent selon un certain ordre avec les protéines, surtout les protéines alpha et béta, de façon à constituer des complexes de lipoprotéines. Ces lipoprotéines s'étendent sur une large gamme de densité allant de I,2I à 0,9 g/ml.

Or, on a remarqué que toute anomalie de concentration des lipides circulants se répercute sur son équivalent lipoprotéinique. Si bien qu'une nouvelle classification a pu être envisagée, en partant, cette fois, des complexes lipoprotéiniques ou cénapses ainsi formées.

b) Mode de différenciation des lipoprotéines

Pour pouvoir classer les lipoprotéines, il a fallu auparavant apprendre à les distinguer ; mais, pour cela, on a du avoir recours à des méthodes fines telles que :

- l'électrophorèse sur papier
- l'ultracentrifugation

On a alors obtenu des diagrammes de lipoprotéines dans lesquels on a retrouvé 4 types de lipoprotéines, à savoir :

- le chylomicron

- la bétalipoprotéine
- la prébétalipoprotéine
- l'alphalipoprotéine

selon le schéma suivant :

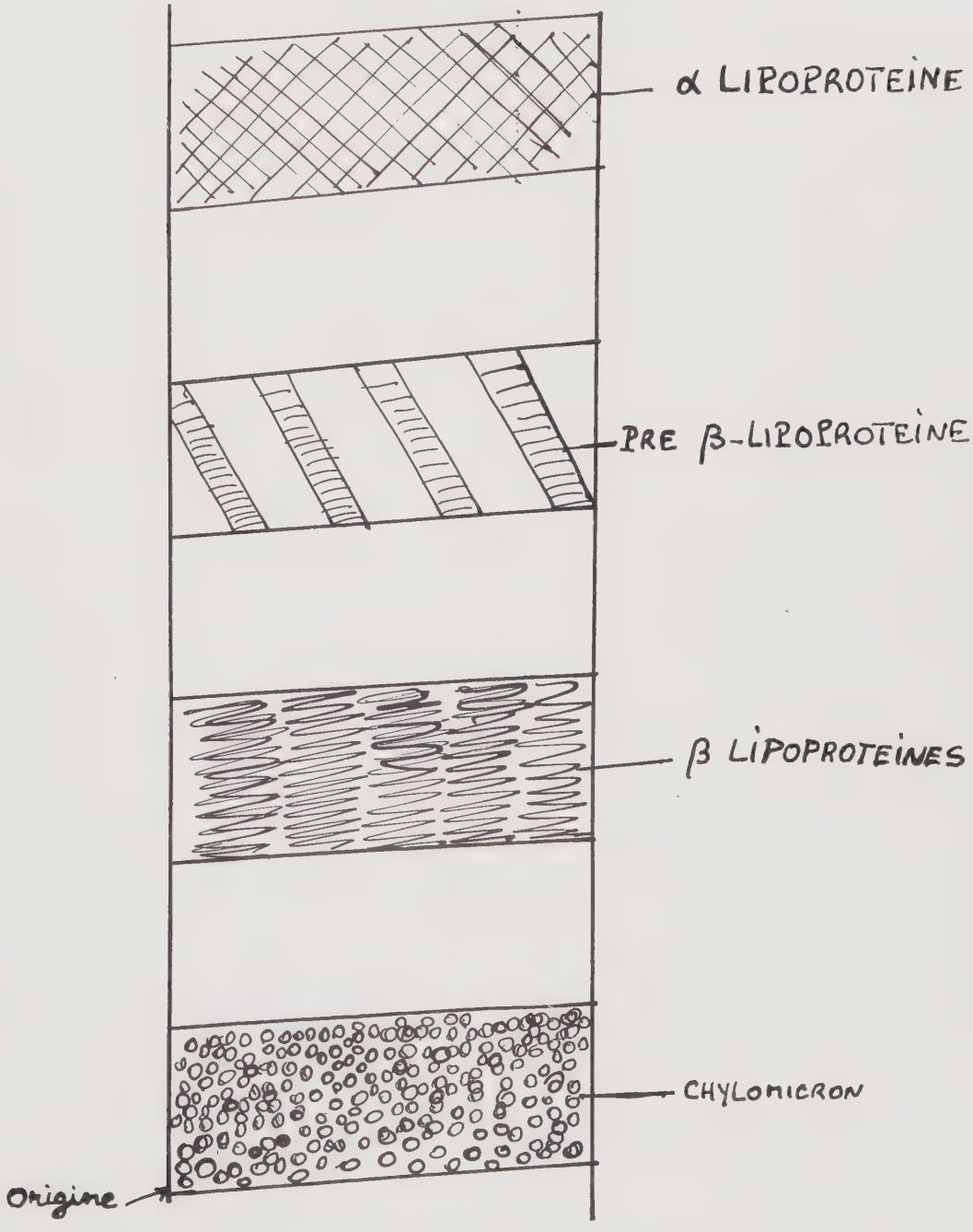


DIAGRAMME D'UNE ELECTROPHORESE SUR PAPIER

L'électrophorèse et l'ultracentrifugation permettent d'isoler 4 types de lipoprotéines :

- les lipoprotéines de densité élevée ou alpha
- les lipoprotéines de basse densité ou béta
- les lipoprotéines de très basse densité ou prébéta
- et les chylomicrons très légers

L'électrophorèse sur papier ou mieux encore sur gélose ou gel d'amidon, offre le tableau suivant, de la cathode vers l'anode :

- les chylomicrons qui n'ont pas migré
- les béta et prébétalipoprotéines
- les alphalipoprotéines

L'ultracentrifugation permet de caractériser les lipoprotéines en fonction de leur densité et de leur coefficient de flottaison :

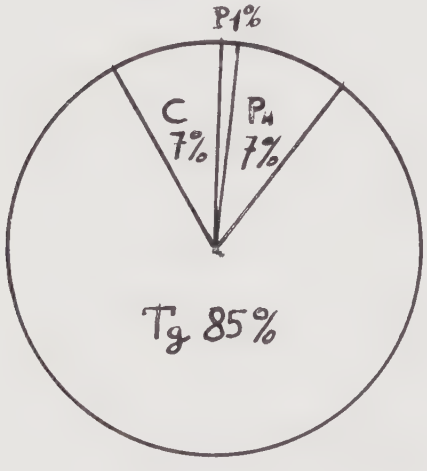
- chylomicron :		SF sup. à 400
- prébéta LP :	0,930 à I006	SF de 20 à 400
- bétaLP :	I006 à I063	SF de 0 à 20
- alphaLP :	I063 à I2I0	

Les CHYLOMICRONS

Les chylomicrons sont des glycérides d'origine exogènes ou alimentaires, formés dans la paroi intestinale. Ils passent dans le sang et gagnent le foie pour être hydrolysés, puis remis en circulation sous forme de prébétalipoprotéines.

A noter que leur passage dans le sang est de courte durée. Les chylomicrons sont formés d'un ensemble de lipides et de protéines selon les proportions suivantes :

- cholestèrol : 7 %
- phospholipides : 7 %
- protéines : I %
- triglycérides : 85 %



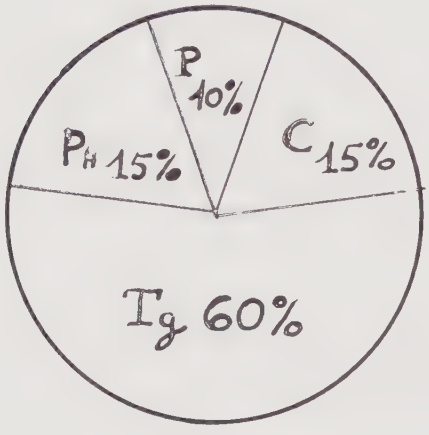
Les PREBETALIPOPROTEINES

Les prébétalipoprotéines ou bétalipoprotéines légères sont sécrétées par le foie, ainsi que nous l'avons dit plus haut, en période post-digestive ou en cas de mobilisation des tissus de réserve, le jeûne par exemple.

Ici les proportions de lipides et protéines obéissent au tableau suivant :

- cholestèrol : I5 %

- phospholipides : I5 %
- protéines : I0 %
- triglycérides : 60 %

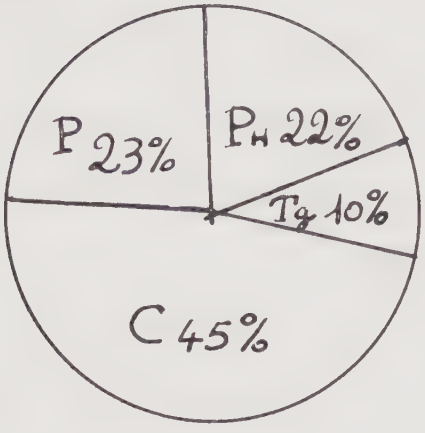


Les BETALIPOPROTEINES

Les bétalipoprotéines sont surtout sécrétées par le foie pour être déversées dans la circulation sanguine, puis revenir au foie et y être totalement dégradées.

Elles apparaissent comme de simples transporteurs de cholestèrol, et obéissent à la composition suivante :

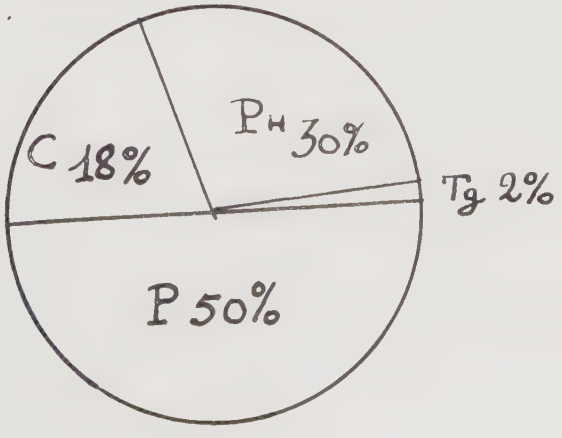
- cholestèrol : 45 %
- phospholipides : 22 %
- protéines : 23 %
- triglycérides : I0 %



Les ALPHALIPOPROTEINES

Les alphalipoprotéines sont les lipoprotéines les plus stables, transportant surtout des phospholipides et du cholestèrol. Les alphalipoprotéines sont sécrétées par le foie, elles obéissent à la composition suivante :

- cholestèrol : 18 %
- phospholipides : 30 %
- protéines : 50 %
- triglycérides : 2 %



D CLASSIFICATION DE FREDRICKSON

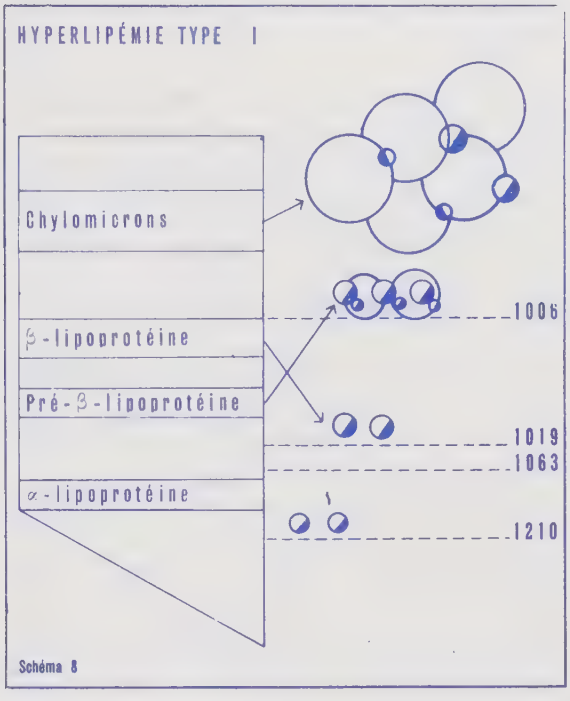
Ainsi, en parlant des éléments apportés par le laboratoire, des auteurs ont pu établir le diagramme lipoprotéinique de nombreux hyperlipémiques. La corrélation des diagrammes des lipoprotéines, avec les manifestations cliniques et autres informations génétiques de leurs malades, et chez des malades apparemment comparables rapportés par d'autres auteurs, révèle une régularité suffisante pour différencier plusieurs types de maladies.

Les hyperlipidémies ont été classées par FREDRICKSON en 5 types, ceci partiellement pour des raisons de facilité, et partiellement parce que la nomenclature courante pour les maladies de cette catégorie est inappropriée pour venir à bout de leur hétérogénéité.

A TYPE I

C'est une hyperchylomicronémie de survenue post-prandiale, donc exogène, dépendante des graisses, apparaissant après un repas normal en graisses, et durant I4 heures ou davantage.

Diagramme



- les chylomicrons sont massivement augmentés
- les prébétalipoprotéines sont normales ou légèrement augmentées
- les alpha et bétalipoprotéines sont diminuées

Etant donné la composition du chylomicron, on observera au niveau du sérum :

- un aspect lactescent à jeun
- des lipides totaux dépassant le triple du cholestèrol total
- une hypertriglycéridémie franche à jeun, mais variable d'un examen à l'autre
- la présence anormale de lipoprotéines de très basse densité, inférieure à I006.

Clinique

On retrouve dans ce type I, type rare d'ailleurs, la symptomatologie de la maladie de BURGER et GRUTZ, à savoir :

- une survenue dans l'enfance
- des signes cliniques à type de :
  - xanthomes éruptifs
  - une hépatosplénomégalie
  - des accès de douleurs abdominales d'origine vraisemblablement pancréatique.

Le laboratoire indique une activité lipoprotéinique post-héparinique basse.

Aujourd'hui on estime que ce type I, uniquement induit par les graisses, n'a aucun rôle dans la formation de l'athérome. Le seul traitement consiste en un régime pauvre en graisses.

B TYPE II

Ce type d'hyperlipoprotéinémie réalise avant tout une hypercholestèrolémie.

Diagramme

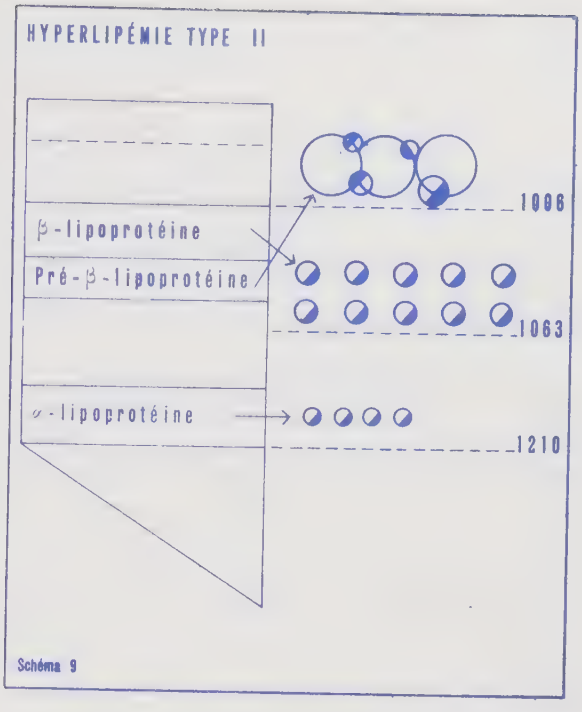


Schéma 9

On se rend compte que la bétalipoprotéine, vectrice du cholestèrol, est fort augmentée, tandis que la prébétalipoprotéine peut être normale ou augmentée.

Biologiquement, l'affection est caractérisée par une hyperlipidémie modérée (lipides totaux le plus souvent inférieure à I5 g/l), avec hypercholestèrolémie prédominante (entre 2,50 et 5 g/l), et taux de triglycérides normal ou modérément augmenté.
La lipidémie totale est bien sûr inférieure au triple de la cholestèrolémie totale, et le sérum à jeun reste clair.

Ce type II peut être secondaire à une hypothyroïdie, un syndrome cholostatique ou néphrotique. Quand ce type II apparaît primitif il réalise la xanthomatose hypercholestèrolémique familiale.

Clinique

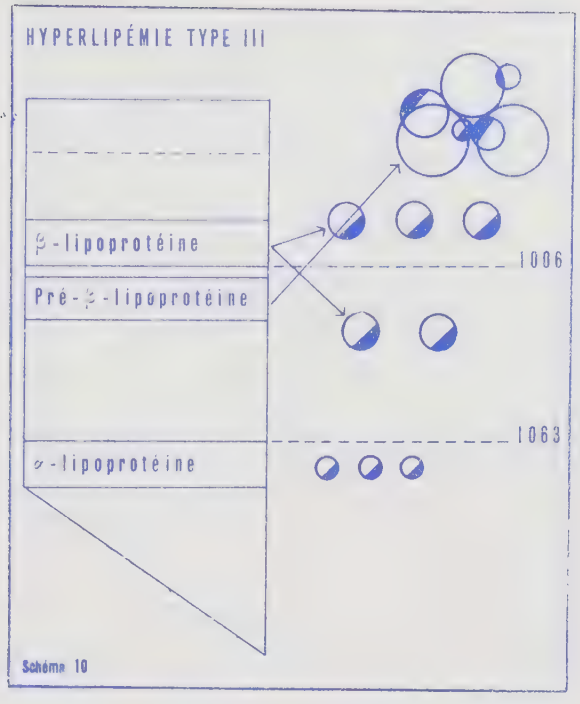
Cette affection est fréquente, se rencontre chez l'adulte, parfois asymptomatique ; mais dans un certain nombre de cas, le cholestèrol peut se déposer, formant des xanthomes. Ces xanthomes peuvent être tendineux, tubéreux ou encore périorbitaires, mais jamais éruptifs. Le dépôt de cholestérol au niveau de l'arbre vasculaire est habituel, réalisant une athéromatose très fréquente au niveau coronarien.

Ce type II n'est pas influencé par les hydrates de carbone ; son traitement reste surtout un problème de diététique.

C TYPE III

Cette hyperlipidémie, assez rare, associe une hypercholestèrolémie et une hypertriglycéridémie.

Diagramme



On observe une augmentation des bétalipoprotéines, mais de bétalipoprotéines anormales, car de densité anormalement basse (inférieure à I006). Il s'y associe une augmentation des prébétalipoprotéines réalisant sur l'électrophorètogramme une large bande béta-prébéta.

On remarque une variabilité des concentrations en cholestèrol (entre 2 et IO g/l), et en triglycérides (entre I,75 et IO g/l).

Ce type III se rencontre plus facilement dans des familles présentant une incidence élevée de maladie coronaire et de diabète.

Parfois ce type III est difficile à différencier d'un type II, on doit alors avoir recours à l'ultracentrifugation

qui permet de trancher, en faisant appel à la notion de densité anormalement basse des bétalipoprotéines du type III.

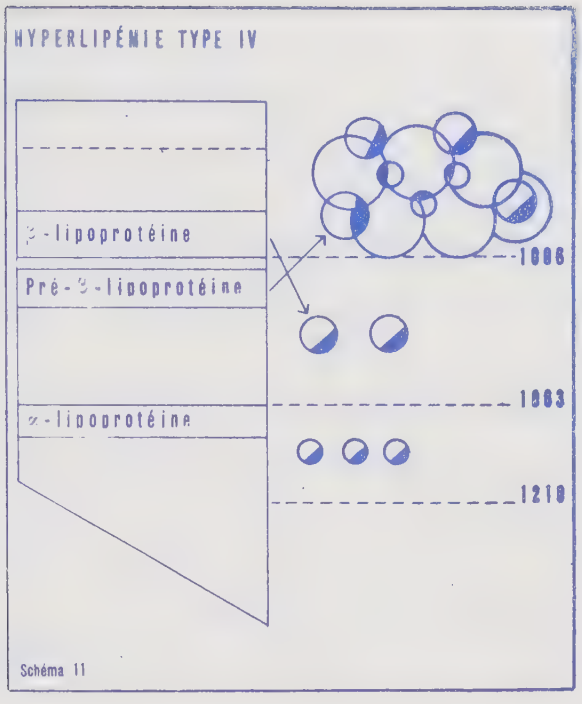
Clinique

Comme dans les hypercholestèrolémies, on observe une xanthomatose tendineuse et tubèreuse, et une surcharge vasculaire athéromateuse. Comme dans les hypertriglycéridémies, on observe des xanthomes éruptifs et tubèroéruptifs. De plus, on observe des dépôts lipidiques au niveau de la paume des mains et du bout des doigts. Cette fois la tolérance aux hydrates de carbone est habituellement altérée, ainsi que celle des graisses saturées.

D TYPE IV

C'est une hyperlipidémie endogène, d'origine hépatique. Il s'agit d'une hyperglycéridémie, on aura donc un sérum lactescent.

Diagramme



On observe une augmentation massive de la prébétalipoprotéine, avec disparition quasi-complète des chylomicrons.

On assistera donc à une augmentation des glycérides avec, à un degré moindre, augmentation du cholestèrol, différence de l'ordre de I à 5.

Là encore, on retrouve une intolérance aux hydrates de carbone, et il peut exister une histoire familiale de diabète.

Clinique

On retrouve, dans les formes sévères, les anomalies classiques du syndrome hyperlipémique, telles que xanthomes éruptifs, hépatosplénomégalie, accès de douleurs abdominales, lipémie rétinienne, présence de cellules lipophagiques dans la moelle et le système réticulo-endothélial.

Le plus souvent, ces signes sont en défaut, les formes mineures étant de beaucoup les plus fréquentes. Par contre, on retrouve presque toujours obésité, courbe de tolérance aux hydrates de carbone anormale et hyperuricémie.

Une corrèlation certaine a pu être établie entre la concentration en prébétalipoprotéines et la maladie athéromateuse, en particulier coronaire, corrélation paraissant même plus significative que celle liant l'athèrosclérose et l'hypercholestèrolémie du type II.

Physiopathologie

Deux anomalies ont été évoquées pour expliquer ce type IV :
- une libération des glycérides en excès au niveau du foie, par apport exagéré d'acides gras à son niveau, comme dans la stéatose diabétique, par exemple.
- et un défaut de captation tissulaire des glycérides.

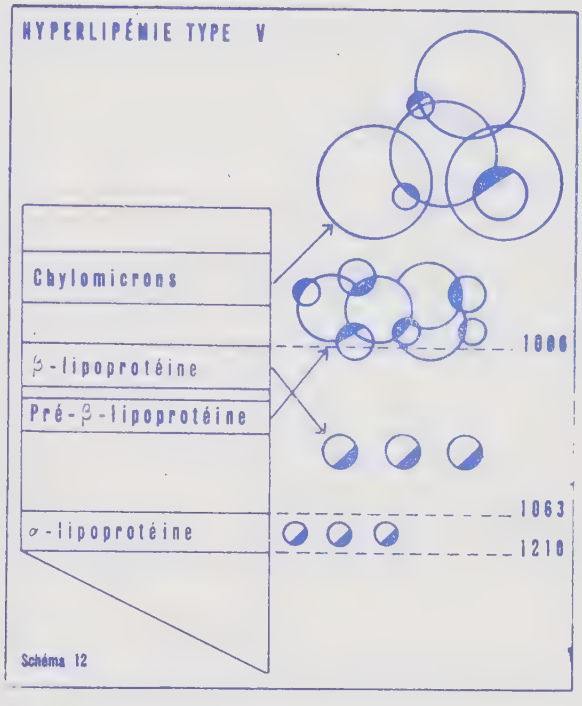
Le traitement de ce type IV comporte la restriction pondérale et hydrocarbonée, l'usage d'hypolipidémiants et éventuellement un traitement antidiabètique.

E TYPE V

Il s'agit en somme d'un type I, plus un type IV, donc origine mixte, à la fois exogène et endogène, qui peut faire

discuter le "moment" évolutif d'un type I ou d'un type IV.

Diagramme



On observe une augmentation très importante des chylomicrons et relativement moins importante des prébétalipoprotéines, tandis que lipoprotéines alpha et béta sont diminuées. Ainsi, les glycérides sont beaucoup plus augmentés que le cholestèrol, et le plasma à jeûn est donc lactescent.

Clinique

On retrouve chez des sujets jeunes et volontiers obèses les manifestations caractèristiques des hypertriglycéridémies,

avec hépatosplénomégalie, xanthomes éruptifs, lipémie rétinienne, crises douloureuses abdominales.

Comme dans les types III et IV, on retrouve tolérance anormale au glucose, tendance familiale au diabète et à l'hyperuricémie. Le taux de PHLA est dans les limites de la normale (diagnostic différentiel du type I donc).

Ce type V est également sensible à un régime riche en graisses, mais à un degré bien moindre que pour les hydrates de carbone.

Le traitement vise d'abord à corriger la surcharge pondérale ; ensuite on administrera un régime pauvre en graisses et en hydrates de carbone, ce qui posera des problèmes délicats pour le maintien de l'équilibre de la balance calorique.

RAPPORTS LIPIDEMIE - HYDRATES DE CARBONE

Nous venons de voir, en fonction de la classification de FREDRICKSON, que les hyperlipidémies de type III, IV, et V sont induites par les hydrates de carbone. On a pu réunir ces trois types de maladie sous le vocable de maladie d'AHRENS, car ces trois types ont bien des éléments communs ; à savoir d'abord qu'il s'agit de maladies héréditaires transmises selon un mode autosomique récessif, et que ces maladies sont souvent associées à une hyperglycémie insulinorésistante avec glycosurie. Ensuite il y a la définition proposée par KUO en 1967 qui, quoique purement biologique, apparaît la plus large et la plus satisfaisante :

- hypertriglycéridémie à jeun avec régime normal
- hyperlipidémie riche en triglycérides et induites par les hydrates de carbone.
- variabilité de la triglycéridémie quand le sujet est soumis à un régime riche en glucides.

Enfin il faut noter la fréquence importante des coronarites dans la maladie d'AHRENS. Néanmoins il existe des différences assez importantes entre ces trois types,

différences que nous allons envisager.

A Caractères particuliers des Types III, IV, et V

I Le type III

Il faut d'abord remarquer que ce type III rassemble un nombre relativement faible de sujets. Son diagramme est caractéristique, par le fait qu'il y apparaît une accumulation massive d'une bétalipoprotéine, anormale par sa densité basse.

Au point de vue clinique un caractère tout à fait spécial est noté, à savoir la présence d'un dépôt lipidique au niveau de la paume des mains. D'autre part plusieurs sortes de lésions ont été observées sur les coudes : on peut rencontrer des excroissances molles, pédonculées, ayant tendance à confluer et d'aspect rougeâtre, inflammatoire ; du fait des deux caractéristiques de ces lésions, l'aspect tubéreux et l'aspect inflammatoire, on leur a donné le nom de tubéroéruptives. Dans un autre ordre d'idée, on s'est aperçu que l'occlusion vasculaire est un accompagnement sérieux et fréquent du type III, cette occlusion touche d'ailleurs au moins autant les vaisseaux fémoraux et

poplités que la circulation coronaire.

Au point de vue mécanisme, on ignore encore si le diagramme du type III est l'expression d'une seule maladie ou de plusieurs désordres métaboliques. Côté génétique, dans les études faites par FREDRICKSON, LEVY et LEES, il n'a jamais été trouvé de passage entre les types II et le type III, par contre quelques rares types IV ont été notés dans les parents de type III.

Le pronostic de ce type III apparaît incertain, un grand nombre des malades étudiés présente des indices de maladie vasculaire, ce qui implique d'utiliser tous les moyens disponibles pour abaisser la concentration des lipides. D'abord le régime pour réduire le poids ; si le malade est obèse, ce régime est toujours bénéfique. Le poids idéal atteint, on utilise un régime comportant 40 à 50 % de graisses (graisses polyinsaturées et pauvres en cholestèrol). L'effet des médicaments apparaît encore bien aléatoire, le plus efficace semblerait être l'acide chlorophénoxyisobutyrique.

2 Le type IV

On a parfois considéré ce type comme synonyme de "l'hyperlipémie induite par les hydrates de carbone" ; c'est, on le sait maintenant, un concept trop étroit,

car les sujets du type IV conservent un sérum caractéristique, même quand leur régime est transformé de façon à ce que IO % de leurs calories proviennent des hydrates de carbone. Le diagramme de ce type est maintenant bien connu avec son hyperprébétalipoprotéinémie et son absence de chylomicrons.

Au point de vue clinique, on notera la très grande fréquence d'un poids excessif et d'un diabète. Bien particulier à ce type est aussi la survenue possible dans l'enfance. Une corrélation positive a été retenue, tout au moins chez les adultes jeunes, entre l'augmentation des prébétalipoprotéines et la survenue d'un infarctus.

Le mécanisme de ce type IV est double, on l'a vu plus haut. D'abord libération excessive des glycérides par le foie, plus rapidement que ne peut les retirer le tissu adipeux. Ensuite, il y a diminution de l'élimination des glycérides, sans doute par resynthèse défectueuse des glycérides dans la cellule.

On a remarqué que ce type IV était caractéristique de bien des hyperlipidémies secondaires de maladies connues. Au premier rang de ces maladies, on rencontre le diabète sucré, puis la pancréatite et l'alcoolisme, enfin les glycogènoses, l'hypercalcémie idiopathique, le syndrome néphrotique, l'hypothyroïdisme, les

dysglobulinémies. D'autre part on a signalé que la prise d'hormones contraceptives pouvait être à l'origine d'une hyperlipidémie du type IV.

Grâce au phénotypage, FREDRICKSON, LEVY et LEES ont reconnu 90 types IV primaire en deux ans. Dans les familles de ces types IV, les diagrammes pratiqués se sont révélés dans de nombreux cas normaux, quelques uns ont été relevés comme anormaux mais toujours de type IV dans ce cas, ce qui indique bien l'originalité de ce type et sa transmission " verticale ".

Le traitement est identique au type III, contrôle de poids, régime hypoglucidique, et hypolipidémiants ; les antidiabètiques peuvent également présenter un intérêt, ainsi que les injections d'héparine de façon transitoire.

3 Le type V

Ce type V a longtemps laissé poser un problème de légitimité :

- modification d'un type IV soumis à un régime riche en graisses ?
- modification d'un type I en voie de clarification par un régime pauvre en graisses ?

Il peut donc y avoir des problèmes de diagnostic fort

délicats. Vingt sept exemples de type V ont été retenus par FREDRICKSON, LEVY et LEES.

Le diagramme du type V est caractéristique par l'apparente contradiction qu'on y retrouve, contradiction faite de la conjonction d'une hyperlipidémie exogène (chylomicrons) et endogène (prébétalipoprotéines).

Cliniquement on remarque que les hommes comme les femmes sont affectés, les symptômes apparaissent chez l'adulte jeune surtout sous la forme d'un syndrome abdominal aigü récidivant ; parfois l'apparition de xanthomes éruptifs est la première anomalie décelée.

Là encore, on a pu distinguer des formes primaires et des formes accompagnant certaines maladies (diabète, pancréatite, alcoolisme).

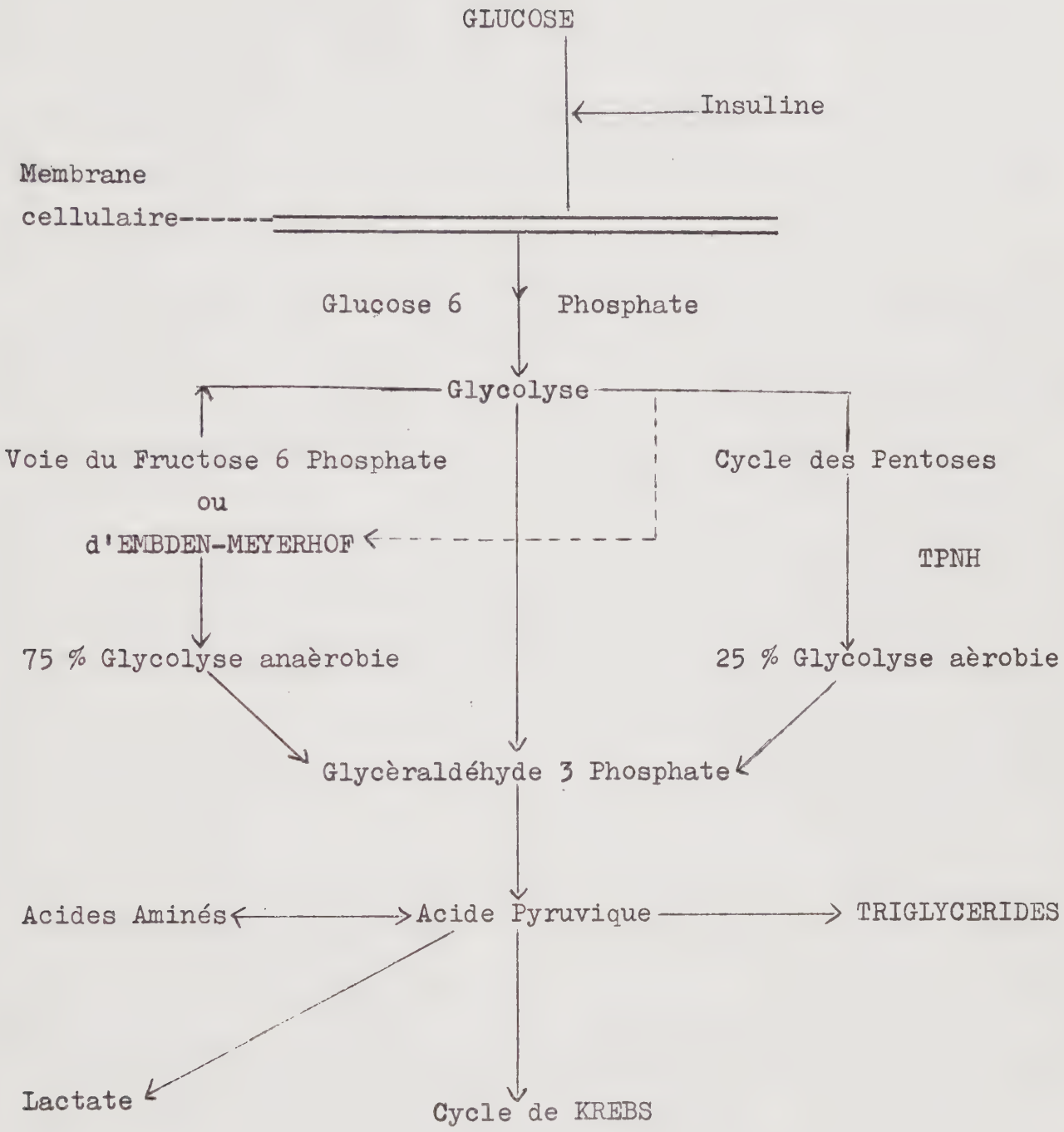
L'étude du diagramme des parents a révélé que peu de diagrammes étaient normaux, et quant aux diagrammes anormaux on a reconnu davantage de type IV que de type V. Il semblerait donc que les cas de type IV et de type V représenteraient le même génotype, tandis que les influences qui déterminent un phénotype ou l'autre ne paraîtraient pas être distribuées au hasard parmi toutes les familles affectées. On a envisagé, dans cette optique, que les types IV et V pouvaient être les génotypes hétèrozygotes, et homozygotes pour des allèles mutants

identiques. Il est également concevable que des gènes isolés pour des défauts de type I et du type IV agissent entre eux pour produire le type V.

Le traitement se superpose dans l'ensemble à celui des types III et IV.

B Transformation chimique des glucides en triglycérides

D'une façon simple et concrète, tout se passe selon le schéma suivant :


GLUCOSE
Insuline
Membrane
cellulaire
Glucose 6
Phosphate
Glycolyse
Voie du Fructose 6 Phosphate
ou
d'EMBDEN-MEYERHOF
Cycle des Pentoses
TPNH
75 % Glycolyse anaèrobie
25 % Glycolyse aèrobie
Glycèraldéhyde 3 Phosphate
Acides Aminés
Acide Pyruvique
TRIGLYCERIDES
Lactate
Cycle de KREBS

Le glucose sanguin, sous l'influence de l'insuline, pénètre dans la cellule en traversant la membrane cellulaire, pour être transformé en glucose - 6 - phosphate. A ce stade, on assiste à une dégradation du glucose-6-phosphate, dégradation génératrice d'énergie, qui peut s'effectuer de deux façons différentes :

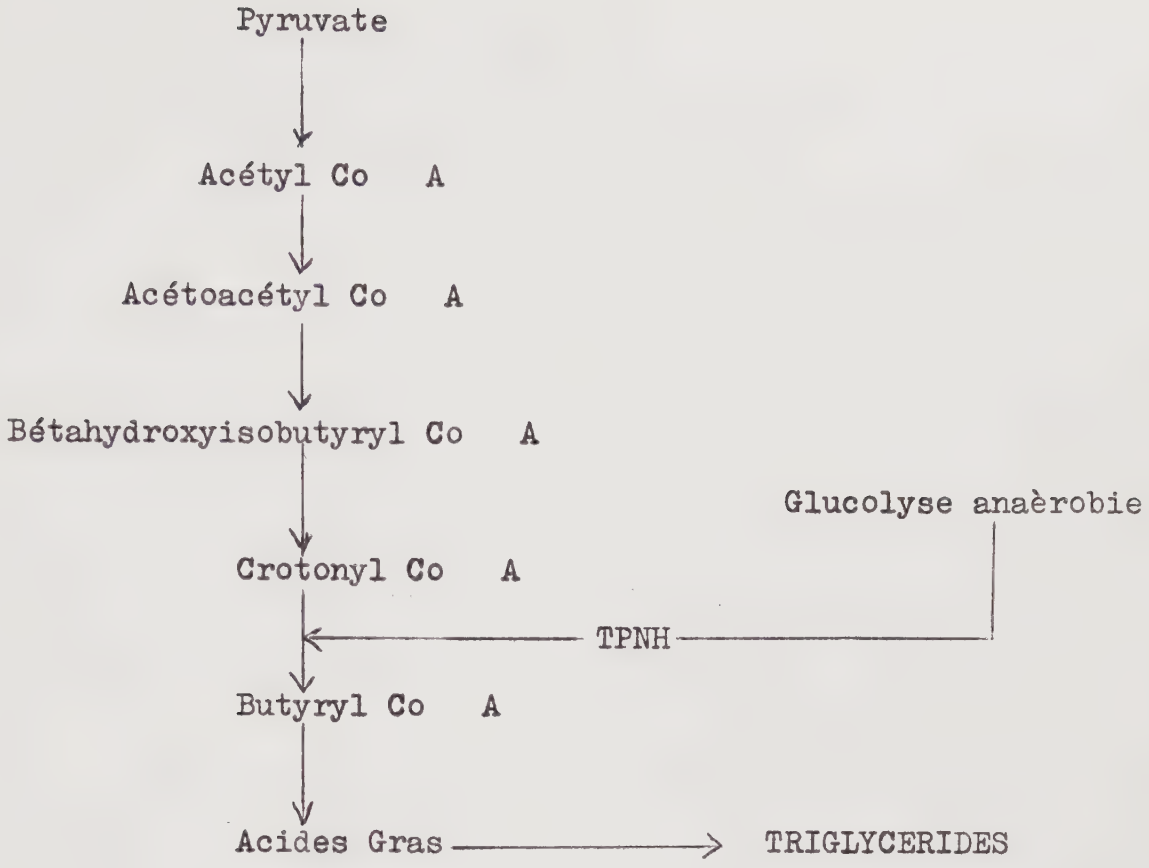
- d'abord une voie aèrobie, dite cycle des pentoses, intéressant 25 % du glucose ingéré.
- ou bien, une forme anaèrobie ; c'est la voie dite d'EMBDEN-MEYERHOF, intéressant 75 % du glucose absorbé.

De toute façon, ces deux types de dégradation conduisent à un produit commun : le glycéraldéhyde-triphosphate, à l'origine de l'acide pyruvique.

Le stade acide pyruvique constitue un carrefour, car de l'acide pyruvique sont issu les principales voies du métabolisme :

- les acides aminés
- le cycle de KREBS
- les lactates
- et enfin ce qui retient surtout notre attention pour l'instant, en l'occurence les triglycèrides.

Plus précisément, en portant de l'acide pyruvique pour arriver aux triglycérides, il faut passer par les étapes suivantes :



Si on met à part les types III, IV et V de la classification de FREDRICKSON, on peut néanmoins constater que les glucides, même chez les sujets indemnes de ces tares III, IV ou V, exercent une action non négligeable sur le taux des lipides circulants, et par là même sur les maladies vasculaires qui en découlent.

PLACE REELLE DES HYDRATES DE CARBONE DANS LA PATHOGENIE DE L'ATHEROME

YUDKIN et RODDY, en I964, ont étudié l'alimentation de trois groupes d'hommes assortis :

a) survivants d'un infarctus myocardique récent

b) sujets souffrant de maladie vasculaire périphérique

c) sujets de contrôle

L'évaluation de la consommation de sucre pour chacun de ces groupes a indiqué que celle-ci était significativement plus élevée pour les deux premiers (en moyenne I32 g et I4I g/jour et respectivement), que dans le groupe de contrôle (moyenne 77 g/jour).

A la lumière de ces travaux, et surtout depuis AHRENS, il apparaît nettement que certains types d'hyperlipidémies héréditaires peuvent être induites plus par surcharge alimentaire en hydrates de carbone qu'en lipides. Le problème est donc de savoir quelle est la place et le rôle réel de cette surcharge en hydrates de carbone dans la pathogénie générale de l'athérome. Pour cela, il nous semble logique

de regrouper les travaux portant sur :

- l'influence des hydrates de carbone sur les lipides sanguins en pathologie animale.
- l'influence des hydrates de carbone sur les lipides sanguins dans le cas de l'homme normal.
- l'influence des hydrates de carbone sur les hypertriglycèridémies et l'athèrome.

A Données de l'expérimentation animale à propos du comportement des lipides sanguins sous l'influence de régimes riches en hydrates de carbone.

Avant d'exposer les principaux travaux d'expérimentation animale effectués jusqu'à ce jour, il convient tout d'abord de rappeler qu'il est difficile de transposer intégralement à la physiopathologie humaine les résultats de l'expérimentation animale, et cela pour les raisons suivantes :

- tout d'abord il est notoire que les régimes animaux sont habituellement pauvres en graisse et à très haute teneur en hydrates de carbone. Or de tels régimes sont rarement absorbés par l'homme dans les conditions habituelles de vie. De plus ces régimes "animaux" représentent des modifications extrêmes dans la répartition des hydrates de carbone alimentaires sans commune mesure avec les variations que l'on peut

observer parmi les régimes humains.

- d'autre part, l'animal d'expérience par excellence, le rat, ne semble pas réagir de la même façon que l'homme, en particulier en ce qui concerne la réponse hypercholestèrolémique aux acides gras saturés.

Néanmoins, il faut reconnaître que chez l'animal de laboratoire l'élévation du cholestèrol provoque des lésions vasculaires ressemblant, de façon variable, à l'athérosclérose humaine.

Avec PORTMANN et COLL. on a pu constater, chez le rat, que le régime riche en hydrates de carbone et en particulier en sucres simples est plus hyperlipidémiant que le régime riche en sucres complexes. Ainsi et plus précisément, PORTMANN et coll. ont démontré que l'excrétion des acides biliaires augmentait parallèlement à une diminution de la cholestèrolémie quand l'animal recevait un régime riche en amidon (sucre complexe), par comparaison avec un régime riche en saccharose (sucre simple) : cholestèrolémie à I06 mg avec l'amidon et à I24 mg/l avec le régime riche en saccharose. A noter que la réponse cholestèrolémique est identique lorsque le saccharose est remplacé par le glucose.

Toutefois avec GUGGENHEIM et al. on a pu prouver que l'hydrate de carbone avait peu d'effet sur la cholestèrolémie,

tant que le régime n'était pas rendu hypercholestèrolémique par avance, par adjonction de cholestèrol et d'acide cholique.

Quand cette hypercholestèrolémie est réalisée avant l'expérimentation elle-même, les résultats sont beaucoup plus nets et tranchés. On arrive d'ailleurs à la même réflexion chez le poulet, comme GRANT et FAHRENBACH l'ont démontré : sans régime riche en cholestèrol alimentaire, la cholestèrolémie ne varie pas, que l'on adjoigne du glucose ou du saccharose ; mais en présence de cholestèrol alimentaire le saccharose apparaît plus hyperlipidémiant que le glucose.

MACDONALD et ROBERTS, dans leurs travaux sur le rat, ont vérifié qu'en présence de saccharose, il survenait une élévation des lipides totaux nettement supérieure aux taux enregistrés au cours des régimes riches en glucose ou en fructose ; d'autre part, ils ont constaté que chez les femelles, le taux des lipides ne variait pas quelque soit le régime institué.

L'utilisation d'hydrate de carbone marqué a permis de montrer, chez le rat, que la conversion des sucres en lipides circulants est plus rapide et plus importante chez les animaux nourris par saccharose et fructose que chez ceux nourris par le glucose ; CHRISTOPHE et MAYER ont rapporté

des constatations analogues.

D'autre part, des régimes riches en lactose se sont révélés encore plus hyperlipidémiant que les régimes riches en saccharose.

WELLS et ERSHOFF ont vérifié que l'absorption alimentaire d'hydrates de carbone complexes contenant de la pectine avait un effet préventif sur l'hypercholestèrolémie et l'accumulation du cholestèrol hépatique chez le rat soumis à un régime athèrogène. Par contre, d'autres auteurs (FARNELL, CARROLL) n'ont pas retrouvé dans leur expérimentation animale, un abaissement significatif du cholestèrol sanguin ou hépatique sous régime riche en amidon.

De l'ensemble de ces études expérimentales sur l'animal, et malgré certaines contradictions relevées, il semble que l'on puisse dégager les notions suivantes :
- l'apport quantitatif et qualitatif des hydrates de carbone alimentaire peut modifier le taux des lipides, en particulier du cholestèrol, dans des proportions qui restent modérées.
- les modifications les plus notables sont observées quand le régime est déjà rendu hypercholestèrolémiant, c'est-à-dire riche en cholestèrol alimentaire et en acides gras saturés.

Dans ces conditions, le saccharose, par rapport aux

hydrates de carbone complexes, augmente la cholestèrolémie mais a peu d'action sur la glycèridémie.

- enfin il convient de signaler que, même lorsqu'on a retrouvé cette différence de réponse entre le saccharose et l'amidon, FILLIOS et coll. ont montré que cette différence s'amenuisait avec le temps pour disparaître au delà de 6 semaines.

B Influence des hydrates de carbone alimentaires sur la lipidémie de l'homme normal.

Avant d'exposer les travaux les plus importants qui ont été effectués dans ce domaine, il convient là, encore, de faire quelques remarques :

- tout d'abord, il est bien reconnu que les habitudes alimentaires, en particulier celles qui conditionnent l'apport qualitatif et quantitatif des graisses et hydrates de carbone alimentaires sont très variables selon les pays. Ainsi, un régime considéré comme normal dans un pays pourra être considéré comme déséquilibré dans un autre pays, à ces deux pays vont correspondre des chiffres de lipidémie "normaux" assez différents les uns des autres. Rappelons, à ce propos, les travaux d'ANTONIS et BERSOHN sur les prisonniers Européens et Bantous.

- d'autre part, il est certain et nous l'avons déjà déclaré, que l'alimentation n'est qu'un des facteurs influençant l'athèrogènèse et la lipidémie.

Ce sont les travaux de YUDKIN et RODDY évoqués au début de ce chapitre, qui, en I964, ont attiré l'attention sur l'importance des hydrates de carbone alimentaires dans l'enquête épidémiologique de l'athèrome : YUDKIN a voulu démontrer que la consommation de sucres (et surtout de sucres raffinés) était liée à l'incidence de la morbidité par athèrosclérose et a incriminé la consommation croissante des sucres simples, liée au développement socio-économique, dans l'extension de l'athèrosclérose. Une récente enquête de OSANCOKA en Tchécoslovaquie aboutit aux mêmes conclusions.

Par ailleurs, utilisant des sujets hospitalisés et des périodes alimentaires de 6 semaines, KEYS et al. ont comparé la réponse des lipides sanguins au type d'hydrate de carbone alimentaire, à deux taux différents de graisses (les calories d'origine protéique étant constantes), les graisses apportant respectivement I6 ou 30 % des calories. Pour chacun de ces taux de graisse, deux types de régime riches en hydrates de carbone, mais isocaloriques, ont été administrés, l'un riche en amidon (hydrate de carbone complexe), l'autre riche en sucre simple. Dans les deux cas, le taux moyen de cholestèrol sérique était de I8 mg/ I00 ml plus

bas avec les régimes riches en hydrates de carbone complexes. Il n'y avait pas de différence dans les triglycérides du sérum en relation avec le type d'hydrate de carbone.

ANDERSON et al. ont effectué une nouvelle série d'études, par périodes de trois semaines, mettant en jeu la substitution isocalorique de 233 g/ jour de glucose ou saccharose ou lactose-glucose mélangés, dans des régimes pauvres en graisses (I3 %). Il n'est pas apparu de différence entre ces trois régimes, sur le taux du cholestèrol total et de la glycèridémie. Par contre, le taux des triglycérides était augmenté de 50 mg/I00 ml avec tous ces régimes, par comparaison avec des sujets identiques soumis à un régime de contrôle où les graisses apportent, comme c'est le cas habituellement, 35 % des calories. Ceci démontre que l'effet hypolipidémiant des régimes pauvres en graisses est de courte durée.

En I964, IRWIN et al. ont effectué des travaux sur un groupe de six jeunes étudiants : ils ont constaté que toutes les fractions lipidiques tendaient à augmenter pendant les périodes de forte consommation de sucre simple.

MACDONALD et BRAITHWAITE ont rapporté des modifications des lipides du sang de 7 hommes nourris de 500 g de sucrose

ou d'une quantité similaire d'amidon de maïs brut pendant 25 jours. Les lipides totaux, les phospholipides et le cholestèrol diminuaient avec le régime à l'amidon, alors que les glycèrides étaient augmentés seuls avec le régime au sucrose. De plus, il y a une partie de poids moyenne de I,I Kg avec le régime à l'amidon. MACDONALD a également administré des régimes à des jeunes femmes. Il a constaté une diminution des lipides totaux, des phospholipides, et du cholestèrol, que ce soit avec le sucrose ou l'amidon ; mais les glycèrides sériques étaient réduits avec le sucrose et pas avec l'amidon. MACDONALD en a conclu que chez l'homme nourri par des régimes riches en sucrose la lipidémie sérique devenait semblable à celle de l'homme atteint de cardiopathie coronaire, contrairement à ce qu'il advenait chez les jeunes femmes.

OGLESBY P., MAC MILLAN A., MAC KEAN H., PACK H. ont entrepris des études depuis I957 sur plus de 2000 sujets en s'attachant plus particulièrement à l'étude de la consommation du saccharose. Leur étude offre un grand intérêt car elle a été entreprise chez leurs sujets, bien avant que n'apparaissent les premiers signes de la maladie coronarienne. Leurs travaux ont permis d'affirmer que les sujets ayant fait un infarctus myocardique ou décédés des suites d'une affection coronarienne, consomnaient plus de saccharose que

le groupe de contrôle.

Enfin MAC GANDY a étudié la réponse lipémique de I8 sujets soumis à des régimes variant à la fois par le type de graisse (saturée ou insaturée) et l'hydrate de carbone utilisé (saccharose, saccharose plus lactose, amidon) ; les régimes comportant 38 % de graisses et 45 % d'hydrates de carbone. Il a observé une diminution légère mais significative de la cholestèrolémie au cours des périodes de régime riche en amidon. Mais les variations dépendant de la nature des graisses étaient beaucoup plus nettes et apparaissaient sans relation avec le type d'hydrate de carbone ingéré.

Enfin MAC GANDY ne remarque pas de diffèrence entre saccharose et lactose sur la lipidémie.

En résumé, les études de régime contrôlé ont montré chez l'homme normal :

- une légère réduction des lipides sanguins quand les sucres simples sont remplacés par les sucres complexes. Ces changements apparaissent toujours, chez l'homme normal, minimes en comparaison de ceux observés dans le cas des graisses alimentaires.
- il n'y a pas de diffèrence notable en ce qui concerne le type de sucre simple.

Pourtant des études expérimentales faisant appel à des régimes chimiques, comportant des variations considérables dans la répartition des hydrates de carbone alimentaires, font apparaître nettement les variations des diffèrents lipides sanguins en fonction du pourcentage et du type d'hydrate de carbone alimentaire. Certes, ces études, par le fait qu'elles réunissent des conditions alimentaires très éloignées des conditions normales, ont un intérêt pratique moins évident, et leurs résultats doivent être considérés avec quelques réserves, bien qu'ils semblent renforcer l'hypothèse selon laquelle les sucres simples seraient plus hyperlipidémiant que les sucres complexes, et qu'il semblerait même exister une hièrarchie parmi les sucres simples dans cette action plus ou moins hyperlipidémiante.

Ainsi WINITZ et coll. ont soumis I8 sujets à un régime pauvre en graisses et à haute teneur en glucose, pendant 4 semaines : ils constatent alors un abaissement du cholestèrol de 227 à I60 mg/ I00 ml. La substitution du saccharose au glucose entraîne une réascension du cholestèrol à 208 mg/ I00 ml, réascension qui s'estompe avec un nouvel apport en glucose.

De ces diffèrents travaux sur l'homme normal, on peut retenir que l'augmentation notable de l'apport global en

hydrates de carbone dans le régime, augmente modérèment la triglycèridémie, mais on ignore combien de temps persiste cette élèvation.

La réponse hyperglycéridémique quand on remplace dans un régime riche en hydrates de carbone les sucres complexes par les sucres simples, saccharose en particulier, paraît assez évidente chez l'homme normal mais semble absente chez la femme.

C Influence des hydrates de carbone sur les hypertriglycéridémies et l'athèrome.

Un élément d'appoint important pour le diagnostic d'une hyperlipidémie du type III, IV ou V, est l'effet obtenu sur la lipidémie lors de l'instauration d'un régime d'épreuve. Ainsi, un régime hypoglucidique (20 % des calories) entraîne une chute spectaculaire des triglycèrides, pouvant aller jusqu'à normaliser la formule lipidique. A l'opposé, un régime de charge en glucides est capable de faire réapparaître l'anomalie après régime hypoglucidique ou de l'aggraver après régime libre. De plus, on constate toujours une importante variabilité de la triglycéridémie lors d'un

régime hyperglucidique continu : cette découverte apporte une preuve supplémentaire de la tendance plus ou moins hyperlipidémiante des différents sucres.

Ce sont d'ailleurs AHRENS et coll. qui, les premiers, ont attiré l'attention sur le fait que l'alimentation riche en glucides majorait l'hyperlipidémie dans des proportions considérables chez certains malades, les malades correspondant aux types III, IV et V.

En I965, KUO et BASSETT ont effectué des travaux sur cinq sujets d'âge moyen possèdant le diagramme du type IV de la classification de FREDRICKSON. Les malades étaient soumis, pendant des périodes de 4 à 6 semaines à des régimes isocaloriques contenant 30 % de graisses et à haute teneur en hydrates de carbone (240 à 290 g) alternativement riches en sucre simple et en amidon. Ils ont constaté une augmentation du cholestèrol chez I sujet sur 5 pendant les régimes riches en sucre simple, tandis que la cholestèrolémie diminuait chez tous les sujets sans exception, quand le sucre simple était remplacé par l'amidon.

D'autre part, et chez tous les sujets, les triglycérides augmentaient par le régime avec le sucre simple et diminuaient par le régime avec l'amidon. Dans des travaux ultérieurs cependant, KUO et BASSETT rapportent que l'amidon

aussi bien que le saccharose élevait le taux des triglycérides et l'apport calorique en hydrates de carbone était très élevé ; l'amidon étant cependant moins hyperlipidémiant. Enfin KUO et BASSETT ont comparé l'action hyperlipidémique du fructose et du saccharose : ils en ont conclu que le fructose était moins hyperlipidémiant que le saccharose.

KAUFMANN et al. ont rapporté les réactions des lipides sanguins de quatre malades atteints également d'un type IV, après utilisation de régimes riches en amidon, ou en saccharose, ou en glucose. Saccharose et glucose augmentaient la triglycéridémie, tandis que l'amidon, au contraire, l'abaissait. Le cholestèrol répondait de la même façon que les triglycèrides, quoique la réponse au régime glucose ait été plus discrète qu'avec le saccharose.

Certes tous ces travaux permettent d'envisager quelques règles diatétiques à respecter, si on souhaite diminuer les risques de survenue ou d'aggravation de la maladie vasculaire ; mais il nous manque encore le résultat d'essais longitudinaux pour pouvoir affirmer que le risque de maladie vasculaire s'amenuise réellement en cas de régime hypoglucidique. Pourtant, dans cette optique, nous disposons, depuis peu, des travaux de LEREN, travaux qui portent sur 412 hommes et sur 5 ans ; ces 412 hommes ayant survécu à

un infarctus prouvé. Ces hommes ont été distribués également et au hasard en un groupe avec régime peu sucré et un groupe de contrôle. Le taux de cholestèrol sérique était réduit de I7 % dans le groupe traité, effet maintenu pendant les 5 ans de l'étude. Au cours de ces 5 années :

- 34 sujets traités ont eu 43 nouveaux infarctus.
- tandis que dans le groupe de contrôle 54 hommes avaient 64 nouveaux infarctus, dont 23 mortels.

Il est certain que l'ensemble des travaux que nous venons de rapporter, tant les travaux effectués sur l'animal que sur l'homme normal et sur l'hyperlipidémique, tendent à laisser penser que l'influence des hydrates de carbone sur la lipidémie est quasi-certaine. Mais il est tout aussi certain que l'influence des hydrates de carbone est tout à fait minime chez l'animal et l'homme normal par rapport à l'influence des lipides.

Certes, les travaux de YUDKIN et RODDY peuvent faire penser que les sucres sont au moins aussi hyperlipidémiant que les lipides eux-mêmes, puisque chez leurs sujets la

consommation de sucre passait du simple au double entre sujets indemmes de toute lésion coronarienne et sujets atteints de coronarite. Pourtant la même expérimentation pratiquée par PAUL, MAC MILLAN, MACKEAN et PARK (I968), n'a rien révélé de semblable et en particulier aucune différence du simple au double dans la consommation de sucre. Bien plus, des travaux tout récents ont été publiés début I969 par R. W. HOWELL et D. G. WILSON. Dans ces travaux, les deux auteurs se sont proposés de comparer la consommation de sucre de II58 hommes présumés sans cardiopathie ischémique confirmée ou possible. Dans aucun des groupes étudiés ne fut relevé de corrélation significative entre consommation de sucre et cholestèrol sérique, numération leucocytaire, hémoglobine, vitesse de sédimentation, bétalipoprotéines ou acide urique ; il n'y avait pas non plus de corrélation entre la consommation totale de sucre et le gain de poids après 25 ans.

Il paraît donc bien difficile, tout au moins chez l'homme normal d'attribuer, à coup sûr, un rôle hyperlipidémiant aux hydrates de carbone alimentaires ; néanmoins il existe de nombreuses publications pouvant donner à penser que les hydrates de carbone, dans certains cas, peuvent avoir un rôle favorisant une tendance à l'hyperlipidémie et par là-même à l'athéromatose.

Evidemment, quand on envisage le cas des hyperlipémiques du type III, IV ou V, ces nuances ne sont plus du tout de mise. Il est clair cette fois, que les hydrates de carbone ont un rôle hyperlipidémiant au moins aussi important que les lipides alimentaires. Ce rôle des glucides a particulièrement été mis en évidence dans le type IV, type que l'on rencontre assez fréquemment et presque toujours chez des sujets jeunes. Or c'est justement ce type IV, comme l'a constaté BLAKENHORN, qui est très souvent accompagné d'athérome coronarien prématuré.

De ce fait, le type IV doit être recherché avec un soin particulier chez tout sujet jeune et athéromateux. Dans cette recherche, il ne faudra pas négliger de faire appel aux études biochimiques classiques ainsi qu'aux méthodes modernes que sont l'électrophorèse et l'ultracentrifugation. Ainsi, un diagnostic précis pourra être établi, et si ce diagnostic est confirmé, l'instauration d'un régime pauvre en hydrates de carbone permettra de mettre en application une prophyllaxie simple et efficace et d'améliorer, au moins pour ces sujets, un pronostic assez sombre.

CONCLUSION

Dans cette thèse nous avons tenté d'établir le rôle exact des sucres dans la genèse de l'athèrome. Pour ce faire, nous avons envisagé :

- le problème général des hyperlipidémies.

- Les classifications des hyperlipidémies en insistant plus particulièrement sur la classification de FREDRICKSON.

- Puis, nous avons examiné les types III, IV et V de la classification de FREDRICKSON, types correspondant à des hyperlipidémies familiales, hérèditaires et glucodépendantes.

- Enfin nous avons essayé de préciser l'influence des hydrates de carbone sur la lipidémie de l'homme normal et sur les sujets atteints d'hyperlipidémie glucodépendante.

Nous en avons conclu que les hydrates de carbone avaient un rôle néfaste certain dans les hyperlipidémies héréditaires et glucodépendantes, en particulier le type IV,

tandis que chez l'homme normal ce rôle reste controversé et par là-même incertain.

Il nous semble que ces faits doivent faire rechercher chez tout sujet jeune et athèromateux, et par tous les moyens, l'existence d'un diagramme d'hyperlipidémie glucodépendante, et en particulier le type IV, d'autant plus que c'est ce type qui apparaît le plus athérogène. Il s'ensuit une attitude diététique majeure : la restriction en hydrates de carbone et plus spécialement en saccharose chez tous ces sujets et, au maximum, leur remplacement par des édulcorants de synthèse.

BIBLIOGRAPHIE

I - ADDISON, T., and GULL, W. On certain affection of skin vitiligodea - a) plana b) tuberosa with remarks.Guy's hosp. Rep. 7 : 265 - 276, I954.

2 - ADLERSBERGH D. Obesity, fat metabolism and diabetes. Diabetes 7, 236. I958

3 - ADLERSBERGH, D. inborn errors of lipid metabolism : clinical genetic and chemical aspects. Arch. Path. 60 : 48I-492. I955

4 - AHRENS, F. H., Jr. et al. Influence of dietary fats on serum lipid levels in man. Lancet. I : 943-953, I957

5 - AHRENS, F. H. et al. Carbohydrate induced and fat induced lipemia Tr. A. Am. Physicians, 74, I34. I96I.

6 - AHRENS, F. H., SPRITZ, N. Further studies on fat and carbohydrates induced lipemia in man ? Biochemical probelms. FRAZER, New York I963.

7 - AHRENS, E. H., HIRSCH, J., INSULL, W., TSALTAS, T.T., POLOMSTRAND, R., PETTERSON, M. L. The influence of dietary fat on serum lipid levels in man. Lancet I, 948, I957.

8 - AIZAWA, T., GOTO, Y. and NAKAMURA, H. Study on lipid metabolism with gas-liquid chromatography. Xanthoma with hypercholesterolemia. Reports of général study on Medi-

c cine (Japan) 2 : I. I963.

9 - ALBRINK, MEIGS and MAN. Serum lipids, hypertension and coronary artery disease. Amer. J. Med. 3I . 4. I96I.

I0 - ALBRINK, M. J. Triglycemids, lipoproteins and coronary artery disease. Arch. Int. Med. I09, I45, I962.

II - ALBRINK, M. J. Microsituation of total fatty acids of serum, with notes on estimation of triglycerides. J. Lipid. Research I : 53-59, I959.

I2 - ALBRINK, M. J., and KLATSKIN, G. Lactescence of serum following épisodes of acute alcoholism and its probable relationship to acute pancreatitis. Am. J. Med. 23 : 26 -33, I957.

I3 - ALLISON, A. C., and BLUMBERG, B. S. Serum lipoprotein allotypes in man. In Progress in Medical Genetics. Vol. 4. Edited by A. G. STEINBERG and A. G. BEARN 280 PP. New York : Grune, p. I76, I965.

I4 - AMENTA, J. S. A rapid chemical method for quantification of lipids separated by thin-layer chromatography. J. Lipid. Res 5 : 270; I964.

I5 - ANDERSON, J. T., GRANDE, F., MATSUMOTO, Y. and KEYS, A. Glucose, sucrose and lactose in diet and blood lipids in man. J. Nutrition 79 : 349-359, I963.

I6 - ANGERVALL, G. On fat tolérance test. Acta med. Scandinav. Supp. 424 : I - 84, I964.

I7 - ANTAR, M. A. OHLSON, M. A., and HODGES, R. E. Changes in

retail market food supplies in United States in last seventy years in relation to incidence of coronary heart disease, with special reference to dietary carbohydrates and essential fatty acids. Am. J. Clin. Nutrition I4 : I69-I78, I964.

I8 - ANTAR, M. A., and OHLSON, M. A. Effect of simple and complex carbohydrates upon total lipids, nonphospholipids, and différent fractions of phospholipids of serum in young men and women. J. Nutrition I8 : 237-242, I966.

I9 - ANTAR, M. A., OHLSON, M. A. Effect..... J. Nutrition 85: 329, I965.

20 - ANTONIS, A., and BERSOH., I. Influence of diet on serum-triglycerides in South African white and Bantu prisoners. Lancet I : 3-9. I96I.

2I - ANTONIS, A., and BERSOHN, I. Serum-triglycerides levels in South African Europeans and Bantu and ischaemic heart disease. Lancet I : 998-I002. I962.

22 - ANTONIS, A., and BERSOHN, I. influence of diet on serum lipids in South African white and Bantu prisoners. Am. J. Clin. Nutrition I0 : 484-499, I962.

23 - ASHWORTH, C. T., F. WRIGHTSMAN and V. BUTTRAM. Hépatic lipids. Comparative study of effects of high-fat choline-deficient and high-cholesterol diets upon serum and hepatic lipids. Arch. Pathol. 72 : 620, I96I.

24 - ATKINSON, D. E. Regulation of enzyme activity. Am. Rev.

Biochem. 35 (I) : 85-I24, I966.

25 - ATKINSON, R. L., KRAYZER, E. H., and STEWARD, G. F. Lactose in animal and human feeding : review J. Dairy. Sc. 40 : III4-II32, I957.

26 - AUERSWALD, W., DOLESCHEL, W., and MULLER-HARTBURG, W Flotation. Sanalytische Untersuchungen der Lipoproteinverteilung im mitterlichen und im Nabelschnurblut. Klin. Wehnsche. 4I : 580-584, I963.

27 - AUGUSTYNIAK, J., MARTIN, W. G., and COOK, W. H. Charackrization of lipovitellenin components, and their relation to low-density lipoprotein structure. Bioches and Biophys Acta 84 : 72I-728, I964.

28 - AURELL, M., CRAMER, K., and RYBO, G. Serum lipids and lipoproteins during long-term administration of oral contraceptive. Lancet I : 29I-293, I966.

29 - BAGDADE, J. D., PORTE, D., BIERMAN, E. L. Diabetic lipemia. New Engl. J. Med. 276, 427, I966.

30 - BAKER, M. M., et al. National diet-heart study : initial report J.A.M.A. I85 : I05, I963.

3I - BAKER, N., CHAIKOFF, I. L., and SCHUSDEK, A. Effect of fructose on lipogenesis from lactate and acetate in diabetic liver. J. Biol. Chem. I94 : 435-443. I952.

32 - BAKER, N., and SCHOTZ, M. C. Use of multicompartmental models to measure rates of triglyceride métabolism in rats. J. Lipid. Research. 5 : I88-I97, I964.

33 - BANASYAK, L. J., and MAC DONALD, H. J. Proteolysis of human serum B. Lipoproteins. Biochemistry I : 344-349, I962.

34 - BARCLAY, M., BARCLAY, R. K., TEREBUS-KEKISH, O., SHAH, E. B., and SKIPSKI, V. P. Disclosure and characterization of new-high-density, lipoproteins in human serum. Clin. Chim. Acta 8 : 72I-726, I963.

35 - BARNARD, D. M. The secondary hypoglycemia of diabetes mellitus. Journal Lancet 84 : 40I, I964.

36 - BASSEN, F. A., and KERNZWEIG, A. L. Malformation of erythoocytes in case of atypical retinites pigmentation. Blood 5 : 38I-387. I950.

37 - BAXTER, J. H. Hyperlipoproteinemia in nephrosis. Arch. int. Med. I09 : 742-757, I962.

38 - BAXTER. J. H., GOODMAN, H. C., and HAVEL, R.J. Serum lipid and lipoprotein alterations in nephrosis. J. Clin. Investigation 39 : 455-465, I960.

39 - BEAUMONT, J. L., BEAUMONT. V., GELIN, J., LENEGRE. J. Les tumeurs des tendons. Intérêt clinique des xanthomes. Press. Med. 7I, 707, I963.

40 - BERG. L. New serum type system in man. Ld system. Vox Sang I0 : 5I3-527, I965.

4I - BERG. K. New serum type system. Lp system. Acta path. et MICROBIOL. Scandinav. 59 : 369-382, I963.

42 - BERG, K. B., ACHOR, R. W. P., CHRISTENSEN, N. A., MASON,

H. L., and BARKER, N. W. hypercholesterolemia and nicotinic acid : long-term study. Am. J. Med. 3I : 24-36, I96I.

43 - BERKOWITZ, D. Gout hyperlipidemia, and diabetes interrelation ships. J. A. Med. I97 : 77-80, I966.

44 - BERGSTROMS. Metabolism of bile acide. Federation Proc. 2I (Supp. II) : 28-32. I962.

45 - BERMOND, P., FELBER. P., MOODY, A. Y., DROPOY, G., BOCHET, J. L'insulinémie son évolution selon les variations de la contrainte pancréatique. Le Diabète, I4, 5, I966.

46 - BERNFELD, P., and KELLY, T. F. Proteolysis of human serum B. Lipoprotein. J. Biol. Chem. 239 : 334I-3346, I964.

47 - BERSOHN, I., WALKER, A. R. P., and HIGGINSON, J. Coronary heart disease and dietary fat. South African. M. J. 30 : 4II, I956.

48 - BERSON S. A., YALOW, R. S. Plasma insulin in health and disease Am. J. Med. 3I. 874, I96I.

49 - BERTEMAN. Lipoproteins in coronary artery disease. Brit. Heart J. I9. 503, I957.

50 - BESHERMAN, E. M. M. Lipoproteins in coronary heart disease. Brit. Heart. J. I9 : 503-5I5, I957.

5I - BEVERIDGE, J. M. R., CONNEL, W. F., MAYER, G. A., HAUST H. L. and WHITE, M. Plant sterols degree of insatura-

tion and hypocholesterolemia action of certain fats. Canad. J. Biochem. Physiol. 36,895-9II, I958.

52 - BIERMAN, E. L. GORDIS, E., HAMLIN, J. T. Heterogene type of fat particles on plasma during alimentary lipemia. J. Clin. Invest. 4I : 2254, I962.

53 - BIERMAN. An unusual group of fat particles in plasma of hyperlipemic subjects maintaines on high-carbohydrate, low-fat diets. J. Clin. invest. 42 : 9I7, I963.

54 - BIERMAN. E. L., ROBERTS. T. N., DOLE. V. P. Effect of tolbutamide on plasma non esterified fatty acids. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 95. 437, I957.

55 - BIERMAN, F. L., HAYES, T. L., HAWKINS, J. N., EWING, A. M. and LINDGREN, F. T. Particle size distribution of very low density plasma lipoproteins during fat absorption in man. J. Lipid. Research 7 : 65-72, I966.

56 - BIERMAN, E. L., SCHWARTZ, I. C., DOLE, V. P. Action of insulin on release of fatty acids from tissue stores. Am. J. Physiol. I9I, 359, I957.

57 - BIERMAN, E. L., DOLE, V. P., ROBERTS, T. N. an abnormality of nonesterified fatty acid métabolism in diabetes mellitus. Diabetes 6 : 475, I957.

58 - BIERMAN, E. L., PORTE, D. Jr., O'HARA, D.L., SCHWARTZ, M., and WOOD F. C. Jr. Characterization of fat particles in plasma of hyperlipemic subjects maintained on fat-free high-carbohydrates diets. J. Clin. Investiga-

tion 44 : 26I-270, I965.

59 - BISERTE, G., Données générales sur les troubles du métabolisme lipidique au cours du diabète. Le diabète I2, 5, I964.

60 - BJORKLUND, R., and KATZ, S. Molecular wieghts and dimensions of some human serum lipoproteins. J. Am. Chem. Soc. 78 : 2I22-2I26, I956.

6I - BLUM BERG B. S., BERNANKE, D. and ALLISON, A. C. Human lipoprotein polymorphism. J. Clin. Investigation 4I : I936-I944, I962.

62 - BOBERG, J., and CARLSON, L. A. Détermination of heparin induced lipoprotein lipase activity in human plasma. Clin. Chim. Acta IO : 420-427, I964.

63 - BOLINGER, R. E. SHANE, S. R., KIRKPATRICK, C. H. Secondary rise in plasma free fatty acids following glucose load. J. Clin. Endoc. and Métab 22 : 873, I962.

64 - BOLLMAN, J. L., and MANN, F. C. Physiology of liver XIX. Utilisation of fructose following complète removal of liver. Am. J. Physiol. 96 : 683-695, I93I.

65 - BORRIE, Essential hyperlipaemia and idiopathio hypercholesterolaemic xanthomatosis. Brit. Med. J. I. 9II, I957.

66 - BORTZ, W. M., and F. LYNEM. Elevation of longchain acyl Co A dérivatives in livers of fasted rats. Biochem. Z. 339. 77, I963.

67 - BORTZ, W., S. ABRAHAM, and I. L. CHAIKOFF. Localization of the block in lipogenesis resulting from feeding fat. J. Biol. Chem. 238 : I266; I963.

68 - BOUCHON, J. P., DE GENNES, J. L. Hyperlipémie et pancréatite. Vie Médicale 46 ; 633, I965.

69 - BOWERS, C. Y., MULDREY, J. E., HAMILTON, J. C. Blood lipid and glucose levels of patients with diabetes mellitus treated with chlorpropamide. Am. J. Med. Sc. 247, 676, I964.

70 - BOYD, G. S., and OLIVER, M. F. Effect of certain thyroxine analogues on serum lipids in human subjects. J. Endocrinol. 2I : 33-43, I960.

7I - BRAGDON et GORDON. Tissus distribution of C I4 after the intravenous injection of labeled chylomicrons and unesterified fatty acids in the rat. J. Clin. Invest : 37, 574, I958.

72 - BRAGDON, J. H. HAVEL, R. J., and BOYLE, E. human serum lipoproteins I. Chemical composition of four fractions J. Lab. Clin. Med. 48 : 36-42, I956.

73 - BRANDES, R. J., OLLEY, and B. SHAPIRO Assay of glycerol phosphate acyltransferase in liver particles. Biochem. J. 86 : 244, I963.

74 - BRAUSTEINER et al. Family studies on essential hyperlipidemia carbohydrate induced. Deutsche Med. Wschr., 92, 446. I967.

75 - BROWE, J. H., MORLLEY, D. M., LOGRILLO, V. M. and DOYLE, J. T. Diet and heart disease in cardiovascular health center III. Dietary intake and physical activity of male civil service employers. J. Am; Dietet. A. 50 : 376 - 384, I967.

76 - BROWN, D. F. KINCH, S. H., and DOYLE, J. T. Serum triglycerides in health and in ischemic heart disease. New Eng. J. Med. 273 : 947-952, I965.

77 - BROWN, D. F., HESLIN, A. S. and DOYLE, J. T. Fasting and postprandial serum triglyceride levels in healthy young Americans. Am. J. Clin. Nutrition. I3 : I-7 I963.

78 - BROWN, D. F. et al. Prebetalipoproteinemia. Its bearing on dietary management of serum lipid disorder as related to ischemic heart disease. Am. J. Clin. Nutrition, apr. 20 : 324. I967.

79 - BRUNNER, D., and LOBL, K. Serum cholesterol, electrophoretic lipid pattern, diet and coronary artery disease : study in coronary patients and in healthy menof different origin and occupations in Israel. Ann. Int. Med. 49 : 732-750, I958.

80 - VAN BUCHEM, F. S. P., POL, G., DE CIER, J. BOCHER, C.J. F., and PRIES, C. Congenital B. lipoprotein deficiency. Am. J. Med. 40 : 794-804, I966.

8I - BUCHWALD, H. Lowering of cholesterol absorption and blood levels by ileal exclusion. Circulation 29 : 7I3-

720, I965.

82 - BURGER, M. and GRUTZ, O. Uber hepatosplenomegale lipoï-dose mit xanthomatösen Veränderrungen in Haut Und Schl-eimhaut. Arch. J. Dermat. U. Syph. I66 : 542-575, I932.

83 - BURNS, T. W., GEHRKE, C. W., ANIGIAN, M. J., LANGLEY, P. E. Effects of insulin on plasma free fatty acids of normal subjects. J. Lab. Clin. Med. 62. 646, I963.

84 - BURSTEIN, M., and SAMAILLE, J. Sur un dosage rapide du cholestèrol lié aux alpha et aux bétalipoproteines du serum. Clin. Chim. Acta 5 : 609, I960.

85 - BUTTERFIELD, W. J. H., HANLEY, T. WRICHELOW, M. J. Peri-pheral metabolism of glucose free fatty acids during oral glucose tolérance tests. Metabolism. I4, 85I, I965.

86 - CAHIL, G. F., LEBOEUF, B., RENOLD, A. E. Factors con-cerned with thé regulation of fatty acids metabolism by adipose tissue. Am. J. Clin. Nut. 8, 633, I960.

87 - CAMERINI-DAVALOS, R. A., CAUFIELD, J. B. REES, S. B., LOZANO-CASTENADA, O., NALDJIAN, S., MARBLE, A. Prelimi-nary observations on subjects with prediabetes. Diabe-tes I2, 508, I963.

88 - CAMERINI- DAVALOS, R. A. Biochemical and histological aspects of prediabetes. in " on the nature and trestment of diabetes ", B. S. LEIBEL et G. A. WRENSHALL édit: exerpta Med. Found., P. 64I, I965.

89 - CARLSON L. A. OSTMAN, J. In vivo studies on the glucose

uptake and fatty acids metabolism of human adipose tissue in diabete mellitus a preliminary report. Acta Med. Scand. I74, 2I5, I963.

90 - CARLSON L. A. Chromatographic séparation of serum lipoproteins on glass powder columns : description of method and some applications. Clin. Chim. Acta 5 : 528-538, I960.

9I - CARLSON, L. A. and ORO, L. Persistence of inhibitory effect of nicotinic acid on catecholamine-stimulated lipid mobilization during prolonged treatment with nicotinic acid. J. Ath. Research 5 : I36- I939, I965.

92 - CARROLL, C. Influences of dietary carbohydrate-fat combinations on various functions associated with glycolysis and lipogenesis in rats. I. Effects of substituting sucrose for rice starch with unsaturated and with saturated fat. J. Nutrition 79 : 93-I00, I963.

93 - Idem. II. Glucose vs sucrose with corn oil and two hydrogenated oils. J. Nutrition 82 : I63-I72, I964.

94 - CHARLEY. P. J., and SALTMAN, P. Chelation of calcium by lactose : its role in transport mechanisms. Science I39 : I205, I963.

95 - CHRISTAKIS. G. et al. Anty-coronary club ; dietary approach to prévention of coronary heart-disease-seven years report. Am. J. Pub.Health 56 : 299-3I4, I966.

96 - CHRISTOPHE. J., and MAYER. J. Influence of diet on uti-

lization of glucose and incorporation of acetate-I-C I4 into liver fatty acids and cholesterol in rats. Am; J. Physiol. I97 : 55-59, I959.

97 - CLARKSON. T. B. Atherosclerosis-spontaneous and induced. In advances in lipid Research. Vol. I. Edited by R. PAOLETTI and D. KRITCHEVSKY. New York : Academic Press., inc., Pp 2II-252, I963.

98 - CLOAREC. M. Conduite à tenir devant une anomalie du métabolisme lipidique (conférence de perfectionnement universitaire de C. H. U. Saint Antoine Paris, I966.

99 - CONDON. R. E., TOBIAS? H., and DATTA. D. V. Liver and postheparin plasma lipolytic activity in dog and man. J. Clin. Investigation 44 : 860-869, I965.

I00 - COHEN. A. M., BAULU. S., and POZNANSKI. R. Change of diet of Yemenite Jews in relation to diabetes and ischaemic heart-disease. Lancet 2 : I399-I40I, I96I.

I0I - COHEN. A. M., and TEITELBAUM. A. Effect of dietary sucrose and starch on oral glucose tolérance and insulin-like activity. Am. J. Physiol. 206 : I05-I08, I964.

I02 - COHEN. A. M., KAUFMANN. N. A., POZNANSKI. R., BLONDHEIM S. A., STEIN, Y. Effect of starch and sucrose on carbohydrates induced hyperlipémia. Brit. Med. J. I, 339, I966.

I03 - COHEN L., BLAISDELL. R. K., ORMISTE. V. and DJORDJEVICH J. Xanthomatosis familial hyperlipidemia and myclomatosis

Circulation 30 : 3-5, I964.

I04 - COHN. F. J. et al. Preparation and properties of serum and plasma proteins. IV. System for separation into fractions of protein and lipoprotein components of biological tissues and fluids. J. Am. Chem. Soc. 68 : 459-475, I946.

I05 - COHN. J. W., FAYANS. S. S. The prediabetic state. A concept of dinamic resistance to a genetic diabetogenic influence. Am. J. Med. 3I : 839. I96I.

I06 - CONNOR. W. E., STONE, D.B., and HODGES. R. E. Interelated effects of dietary cholesterol and fat upon human serum lipid levels. J. Clin. Investigation 43 : I69I-I696, I964.

I07 - CORI. C. G. Fate of sugar in animal body. III. Rate of glycogen formation in liver of normal and insulinized rats during absorption of glucose, fructose and galactose. J. Biol. Chem. 70 : 577-585, I926.

I08 - CORNFIELD. J. Joint dependance of risk of coronary heart disease on serum cholesterol and systolic blood pressure discriminant function analysis. Fédération Proc. 2I : 58-6I, I962.

I09 - CORNWELL, D.G., and KRUGER. F. A. Molecular complexes in isolation and charactérization of plasma lipoproteins. J. Lipid. Research 2 : II0-I34. I96I.

II0 - CORNWELL. D. G., KRUGER. F. A., HAMWI G. J. and BROWN J.B.

Studies on characterization of human serum lipoproteins separated by ultracentrifugation in density gradient. I. Serum lipoproteins in normal, hyperthyroid and hypercholesterolemic subjects. Am. J. Clin. Nutrition 9 : 24-40, I961.

III - CRAMER. K. Serum bétalipoprotein lipids and protein in normal subjects of different sex and age. Acta Med. Scandinav. I7I : 4I3-427. I962.

II2 - CROWLEY. J., WAYS. P. and JONES. J. W. Human fetal érythrocyte and plasma lipids. J. Clin. Investigation 44 : 989-998 I965.

II3 - DALDERUP. L. M., DOORNBOS. R. and WRIES. J. E. Lancet I 8I9, I968.

II4 - DANIELSON H. Présent status of research on catabolism and excretion of cholesterol advances in lipid Research I : 335-385. I963.

II5 - DAVIDSON. C. S. et al. Dietary Fat and Human Health 54 pp. Washington D. C. National academy of Sciences. National Research Council (Publication N. II47) I966.

II6 - DE GENNES. J. L. MAUNAND. B. Hypercholesterolémies familiales. Rev. Prat. XV. N. 3I. I965.

II7 - DE GENNES J. L., BOUCHON J. P. Hyperlipémies ou hyperglycéridémies idiopathiques. Rev. Prat. XV. N. 3I? I965.

II8 - DE GENNES J. L., HAMBURGER J., PEQUINOT H. Comment explorer et interpréter une hyperlipémie. Presse Médicale

74 .N. 6. p. 26I.

II9 - DE GENNES J. L., TRUFFERT. J. Exploration de la fonction thyroïdienne dans les hyperlipémies majeures d'origine métabolique Arch. Mal. Coeur. Supp. 2. Revue athèroscl. 22, I962.

I20 - DESCAMPS. B., BAYON J., DELOUX. G., DUVAL. A. Le métabolisme et le rôle physiologique des acides gras libres plasmatiques. Pathologie et Biologie I5, 78, I967.

I2I - DENEL. H. J. Jr. Métabolism and nutritional value of carotenoids and vitamines. A. In lipids. Vol. 3. I065 pp New York : inter-science. P. 42I - I957.

I22 - DENIL. R., DAVY. J., DELOUX. G., DUVAL J. Variations du taux des A.G.L. du plasma au cours des trois épreuves dynamiques chez les sujets normaux et dans divers types de diabète sucré. Path. et Biol. I3 , II29 - I965.

I23 - DOLE. V. P. Relations between non-esterified fatty acids in plasma and the métabolism of glucose. J. Clin. Invest. : 35 , I50. I956.

I24 - DOLE V. P. and HAMLIN J. T., III. Particulate fat in lymp and blood. Physiol. Rev. 42 : 674-70I, I962.

I25 - DUNCAN. D. L. Physiological effect of lactose. Nutrition abstr. Rev. 25 : 309-320. I955.

I26 - DUNCOMBE. W. G. The colorimétric microdetermination of non-esterified fatty acids in plasma. Clin. Chim. Acta 9, I22. I964.

I27 - DUVAL J. M. Etude du taux des acides gras libres du plasma au cours de trois épreuves dynamiques du métabolisme des hydrates de carbone dans divers types cliniques de diabète sucré. Le Diabète, I3, I97, I965.

I28 - EDER. H. A. Drugs used in prevention and treatment of atherosclérosis. In the Pharmacological Basis of Therapeutics. A text book of pharmacology, toxiligy and therapeutics for physicians and medical students. Third edition. Edited by L. S. GOODMAN and A. Z. GILMAN I785 pp. New York : MACMILLAN. p. 754 - I965.

I29 - EISENBETH. R. et RAAB. J. Hyperlipémie des alcooliques Arch. Mal. App. digestif. 49, 572 - I960.

I30 - Epidemiology of cardiovascular diseases : méthodology. Report of Conférence. Princeton. N. J. I958/Amer. Public Health 50 (suppl.) 67 - I960.

I3I - EPSTEIN. F. H., and BLOCK. W. D. Glycoprotein content of serum lipoproteins. Proc. Soc. Exppr. Biol. Med. IOI : 740-742, I959.

I32 - EPSTEIN F. H., BLOCK W. D., HAND. E.A., and FRANCIS. T. Jr. Familial hypercholesterolemia, xanthomatosis and coronary heart disease. Am. J. Med. 26 : 39-53, I959.

I33 - ERICKSON. B. A., COOTS, R. H., MATTSON. F. H., and KLIGMANN. A. M. Effect of partial hydrogenation of dietary cholesterol upon plasma lipids in man. J. Clin. Investigation 43 : 20I7-2025 - I964.

I34 - EWING A. M., FREEMAN . N. K., and LINGDEN F.T. Analysis of human serum lipoprotein distributions. Advances in Lipid Research 3 : 25-6I - I965.

I35 - FAGGE. C.H. Two cases of vitiligodea associated with chronic jaundice and enlargement of liver. tr. Path. Soc. London I9 : 434-446 - I968.

I36 - FAGGE C. H. Catalogue of the Models of Diseases of the Skin. 269 pp. London : Churchill, p. I70 - I876.

I37 - FAJANS. S. S., CONN. J. W. an approach to the prediction of diabetes mellitus by modification of the glucose tolerance test with cortisone. Diabètes 3, 296 - I954.

I38 - FAJANS. S. S. CONN. J. W. The early recognition of diabetes mellitus. Ann. N. Y. Acad. Sc. 82 , 208 - I959.

I39 - FAJANS. S. S., CONN. J. W. Prédiabetes, subclinical diabetes and latent clinical diabetes : interprétation diagnosis and treatment. In " On the nature and treatment of diabetes " B. S. LEIBEL et G.A. WRENSHOLL, edit. exerpt. Med. Found P. 64I - I965.

I40 - FALLON. H. J., KEMP. E. L. Effets du régime sur la synthèse hépatique des triglycèrides. J. Clin. Invest. 47, 7I2-7I9 - I968.

I4I - FARNELL. D. R. et BURNS. J. S. Dietary starch effect of cholesterol levels. Metab. Clin. Exp. II, 566 - I962.

I42 - FARQUHAR. J. W., and WAYS. P. Abetalipoproteinemia. In the Metabolic Basis of Inherated Disease. Second Edition.

Edited by J. B. STANBURY J. B. WYNGAARDEN D.S. FREDRICKSON. I954 pp. New York : MAC GRAW-HILL, O. 509 - I966.

I43 - FARQUHAR J.W., SMITH R.F., and DEMPSEY. M. E. Effect of betasitosterol on serum lipids of young men with artériosclerosis heart disease. Circulation I4 : 77-82, I956.

I44 - FARQUHAR J. W., GROSS R. C., WAGNER. R. M., and REAVEN. G. M. Validation of incompletely couples two-compartment nonrecycling catenary modèl for turnover of liver and plasma triglyceride in man. J. Clin. Research. 6 : II9-I34 - I965.

I45 - FEIGL. J. Neuc. Untersuchungen zur Chemic des Blutes bei akuter Alkohol-intoxikation und bei chronischen Alkoholismus mit besonderer Beŕuchsichtignung der Fette und lipoide. Biochem. Ztschr. 92 : 282-3I7, I964.

I46 - FELDMAN F. B., and WALLACE, S. L. Hypertriglyceridemia in gout. circulation 29 : 508-5I3 , I964.

I47 - FELTS. J. M., and MAYES, P. A. Lack of uptake and oxydation of chylomicron triglyceride to carbon dioxide and ketone bodies by perfused rat liver. Nature (London) 206 I95 , I965.

I48 - FIELD. R. A. Glycogen déposition diseases in the Métabolic Basis of inherited Disease. Second Edition. Edited by J. P. STANBURY, J. B. WYNGAARDEN and D. S. FREDRICKSON I434 pp. New York MAC GRAW-HILL p. I4I - I965.

I49 - FILLIOS L. C., ANDRUS. S. B., NAITO. C., PORTMAN. O. W.

and MARTIN R. S. Variations in cardiovascular rudanophilia with changes in dietary level of protein. Am. J. Physiol. I94 : 275-279 - I958.

I50 - FILLIOS L. C., ANDRUS S. B., MANN, C.V., STARE F. J. Experimental production of gross atherosclerosis in rat. J. Clin. Express. Med. I04 : 539-554 - I956.

I5I - FINE. M. et al. Incorporation of C. I4 from uniformly labeled glucose into plasma triglycerides in normals and hyperglyceridemics. Metabolism. II : 893-9II - I962.

I52 - FISHER. W. and GURIN S. Structure of lipoproteins : vovalantly bound fatty acids. Science I43 : 362 - I964.

I53 - FITCH. W.M. and I. L. CHAIKOFF. Extent and patterns of adaptation of enzyme activity in livers of normal rats fed diets high in glucose and fructose. J. Biol. Chem. 235 : 554 -I960.

I54 - FOLCH. J. M., LEES and C. H. SLOANE. STANLEY. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. J. Boil. Chem. 226 : 497, I957.

I55 - FRAZER A. C. Blood plasma lipoproteins, with special reference to fat trans port and metabolism. Discussionsof FARADAY. Soc. 6 : 8I-97, I949.

I56 - FREDRICKSON D. S., LEVY R. I., and LEES. R. S. Fat transport in lipoproteins, integrated approach to mechanisms and disorders. New Eng. J. Med. 276 : 34-44, I48-I56, 2I5-225 and 273-28I , I967.

I57 - FREDRICKSON D. S., LEES R. S. Un système pour phenotyper l'hyperlipoproteinemie. Circulation 3I, 32I-327, I965.

I58 - FREDRICKSON ET LEES. Familial hyperlipoproteinemia. in STANBURY, WYNGAARDEN et FREDRICKSON, the metabolic basis of inherited, disease. Mac GRAW-HILL, New York I965.

I59 - FREDRICKSON et DAVIS, ONO. Lipolytic activity of post-heparin plasma in hyperglyceridemia. J. Clin. Lipid. Res. 4. 24 - I963.

FREDRICKSON. Essential familial hyperlipidemia. In : STANBURY.

I60 - WYNGAARDEN et FREDRICKSON, the metabolic basis of inhérited disease. New York, MAC GRAW-HILL p. 489, I960.

I6I - FREDRICKSON D. S. Familial high density lipoprotein deficiency TANGIER disease. In the Metabolic Basis of inherited Disease. Second édition. Edited by J. B. STANBURY J. WYNGAARDEN and D. S. FREDRICKSON I434 pp. New York ; MAC GRAW-HILL p. 486 - I966.

I62 - FREDRICKSON D. S. MAC COLLESTER D. L. and ONO, K. Role of unesterified fatty acids transport in chylomicron metabolism. J. Clin. Investigation 37 : I333-I34I - I958.

I63 - FREDRICKSON D. S. Inheritance of high density lipoprotein deficiency (Tangier disease). J. Clin. Investigation 43 : 228-236 - I964.

I64 - FREDRICKSON D. S. and GORDON R. S. Jr. Transport of fatty

acids Physiol. Rev. 38 : 585-630 - I958.

I65 - FREDRICKSON D. S. and LEES R. S. Familial hyperlipoproteinemia. In the Metabolic Basis of inherited Disease. Second Edition. Edited by J. B. STANBURY J.B. WYNGAARDEN and D. S. FREDRICKSON I434 pp. New York : MAC GRAW-HILL p; 429 - I966.

I66 - FREDRICKSON D. S. LEES R. S. and LEVY R. I. Genetically determined abnormalities in lipid transport. In Progress in Biochemical Pharmacology. Vol. 2 ; Edited by R. PAOLETTY. D. KRITCHEWSKY and D. STEINBERG. Basel : Karger p. 343 - I966.

I67 - FREEDLAND. R. A., and HARPER, A. E. Metabolic adaptations in hiher animals. Dietary effects on liver glucose-6- phosphatase. J. Biol. Chem. 228 : 743-75I, I957.

I68 - FREEMAN N. K., LINGDEN F.T., and NICHOLS. A.V. Chemistry of serum lipoproteins. In Progress in the chemistry of Fats and Other Lipids. Vol. 6. Edited by R.T. HOLMAN, W. O. LUNDBERG and T. MALKIN 364 pp. New York : MAC MILLAN p. 2I5 - I963.

I69 - FRIEDBERG. S. J. and ESTES. E. H. Jr. Tissue distribution and uptake of endogenous lipoprotein triglycerides in rat. J. Clin. Investigation 43 : I29-I37 - I964.

I70 - FRITZ. I. B. Factors influencing rates of long chain fatty acid oxidation and synthesis in mamalian systems. Physiol. Rev. 4I : 52-I29 - I96I.

I7I - FURMAN. R. H., SANBAR S.S., ALANPOVIC. P. BRADFORD R. H. and HOWARD, R. P. Studies of metabolism of radio iodinated human serum alpha lipoprotein in normal hyperlipidemia subjects. J. Lab. Clin. Med. 63 : I93-204, I964.

I72 - FURMAN R.H., HOWARD R. P., LAKSHIMK. and NORCIA L.N. Serum lipids and lipoproteins in normal and hyperlipidemic subjects as determined by preparative ultracentrifugation. Am. J. Clin. Nutrition 9 : 73-I02, I96I.

I73 - GAGE, S.H. and FISH P. A. Fat digestion and assimilation in man and animals as determined by dark-field microscope, and fat soluble dye. Am. J. Anat. 34 : I-85 , I924.

I74 - GERSHBERG H., HULSE. M., JAVIER, Z. C., HECHT A., MARI. Blood lipids of maturity on set diabetes treated with phenformin and tolbutamide. 25 th Ann. Med. A.D.A. I965 (N. Y.) ; abstr. in Diabetes, I4, 456 - I965.

I75 - GERTLER, M. M. WHITE P. D., CADY L. D. and WHITER, H. H. American journal of the Médical Sciences 248, 377 - I964.

I76 - GITLIN D., et al. Studies on metabolism of plasma proteins in nephrotic syndrome II. Lipoproteins J. Clin. Investigation 37 : I72-I84, I958.

I77 - GLAZIER F.W. et al. Human serum lioprotein concentrations. J. Gerontol 9 : 395-403, I954.

I78 - GLINSMAN W., and MERTZ. W. Studies on relationship between chromium and glucose tolérance in man. Présented at 7 th international Congress of Nutrition. Hamburg. Germany 3-IO, I966.

I79 - GLOMSET. J. A. Further Studies of mechanism of plasma cholesterol esterification reaction. Biochim. et biophys. acta 70 : 389-395, I963.

I80 - GOFMAN, DE LALLA, CLAZIER, FREEMAN, LINDGEN, NICHOLS, SHISHOWER et TAMPLIN. The serum lipoprotein transport systes in health, metabolic disorders, atherosclerosis and coronary heart disease. Plasma. 2 , 4I3, I954.

I8I - GOFMAN, J.W., RUBIN.L., MAC GINLEY, J.P., and JONES.H.B. hyperlipoproteinemia. Am. J. Med. I7 : 5I4-520, I954.

I82 - GOFMAN, J.W., GLAZIER. F., TAMPLIN.A., STRISOWER, B. and DE LALLA.O. Lipoproteins coronary heart disease and atherosclerosis. Physiol. Revue 34 : 589-607, I954.

I83 - GOODMAN, D.S. Cholesterol ester metabolism. Physiol. Rev. 45 : 747-839, I965.

I84 - GORDIS. Demonstration of two kinds of fat particles in alimentary lipemia with polyvinylpyrrolidone gradient columns. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. II0. 657, I962.

I85 - GORDON. R.S., CHERKES. A. Unesterified fatty acids in human blood plasma. J. Clin. Invest. 35, 206-I956.

I86 - GRANDA. J.L. and SCANU. A. Studies on protein moiety of serum low-density lipoproteins (LDL) Federation Proc. 24 : 224, I965.

I87 - GRANDE. F., ANDERSON. J.T., and KEYS. A. Effect of carbohydrates of leguminous seeds, wheat and potatoes

on serum cholesterol concentration in man. J. Nutri-
-tion 86 : 313-317, 1965.

I88 - GRANDE. F. Dietary carbohydrates and serum cholesterol. Am. J. Cl. Nut. 20 : 176, 1967.

I89 - GRANT, W.C., and FAHRENBACH. M.J. Effect of dietary sucrose and glucose on plasma cholesterol in chicks and rabbits. Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 100 : 250-252, 1959.

I90 - GROEN. J.J., Effect of bread in the diet on serum cholesterol. Am. J. Clin. Nut. 20 : 191, 1967.

I91 - GREENBERGER. N.J., HATCH. F.T., DRUMMEY. G.D. and ISSELBACHER. K.J. Pancreatis and hyperlipemia : study of serum lipid alterations in 25 patients with acute pancreatitis. Medecine 45 : 161-174, 1966.

I92 - GUGGENHEIM, K., ILAN, J., and PERETZ.E. Effect of dietary carbohydrates and Aureomycin on serum and liver cholesterol in rats. J. Nutrition 72 : 93-98, 1960.

I93 - GURAVITCH. J.L. Familial hypercholesterolemia xanthomatosis preliminary report. I. Clinical electrocardiographic and laboratory considerations. Am. J. Med. 26 : 8-29, 1959.

I94 - GURD. F.R.N. Some naturally occuring lipoprotein-
-systems. In lipide chemestry. Edited by D.J. HANAHAN, 325 pp. New York : WILEY p. 260, 1960.

I95 - GUSTAFON. A. New method for partial delipidization of serum lipoproteins. J. Lipid. Research. 6 : 5I2-5I7, I965.

I96 - GUSTAFON. A., ALANPOVIC. P., andFURMAN. R.H. Studies on composition and structure of serum lipoproteins : separation and characterization of phospholipid protein residues obtained by partial delipidization of very low density lipoproteins of human serum. Biochemistry 3 : 632-640, I966.

I97 - GUY-GRANT. B., BOUR. H. Etude des acides gras libres et des triglycerides au cours des épreuves de la glycorégulation. Rev. Prat. I8, 4067, I968.

I98 - HAFT. D.E., ROHEIM. P.S., WHITE. A., and EDER. H.A. Plasma lipoprotein metabolism in perfused rat livers. I. Protein synthesis and entry into plasma. J. Clin. Investigation 4I : 842-849, I962.

I99 - HALES C. N., RANDLE P. Y. Effects of low carbohydrate diets and diabetes mellitus on plasma concentration of glucose, NEFA and insulin during oral glucose tolérance test. Lancet I, 790, I963.

2 00- HANAHAN, D. J., H. BROCKEROFF, and E. J. BARRON. The site of attack of phospholipase (lecithinase), On lecithin : a revaluation J. Biol. Chem. 235 : I9I7, I960.

20I - HANOUNE, J., SALTIED, H., de GENNES, J. L. Métabolisme des acides gras libres. La revue du Praticien 3I, 4I33 I965.

202 - HARTROTT, W. S., and THOMAS, W. A. Indroduction of experimental atherosclerosis in various animals. In Atherosclerosis and its Origin. Edited by M. SANDLER and G. H. BOURNE. 570 pp. New York : Académic Press. pp. 439-457, I963.

203 - HASHIM, S. A., and VAN ITALLIE, T. B. Cholestyramine resin therapy for hypercholesterolemia. J. Am. A. I92: 289-293, I965.

204 - HARLAN, W. R. WINESETT, P. S., WASSERMANN, A. J. and HALE, B. Assay of tissue lipoprotein lipase activity in familial exogenous, hypertriglyceridemia. Clin. Research. I4 : 99, I966.

205 - HARLAN W. R., Jr., GRAHAM, J. B. and ESTES, H. E. Familial hypercholesterolemia genetic and metabolic studie. Medicine 45 : 77-II0, I966.

206 - HATCH, F. T., HAGOPIAN I. M., RUBINSTEIN, J. J. and CANELLOS, G. P. Incorporation of labeled leucine into lipoprotein by rat intestinal mucosa. Circulation 28 : 659, I963.

207 - HATCH F. T. Serum lipoproteins. In serum Proteins and the Dysproteinemias. Edited by F. W. SUNDERMAN and F. W. SUNDERMAN Jr. 46I pp. Philadelphia : Lippincott, p. 223, I964.

208 - HATCH, F. T., ABELL L. L., and KENDALL F. E. Effects of estriction of dietary fat and cholesterol upon serum

lipids and lipoproteins in patients with hypertension. Am. J. Med. I9 : 48-60 I955.

209 - HAVEL R. J., NAIMARK A., BORCHGREVINK C. G. Turn over rate and oxydation of free fatty acids of blood plasma in man during exercise : studies during continuous infusion of palmitate C I4 in man. J. Clin. Invest. 42, I054, I963.

2I0 - HAVEL R. J., EDER H. A., and BRAGDON, J. H. Distribution and chemical composition of ultracentrifugalli separated lipoproteins in human serum. J. Clin. Investigation 34 : I345-I353, I955.

2II - HAVEL R. J. and GOLDFIEN A. Role of liver and of extrahepatic tissues in transport and metabolism of fatty acids and triglycerides in dog. J. Lipid. Reseaech. 2 : 389-395, I96I.

2I2 - HAVEL R. J., FELTS J. M., and VAN DUYNE, M. Formation and fate of endogenous triglycerides in blood plasma of rabbits. J. Lipid. Research. 3 : 297-308, I962.

2I3 - HAVEL R. J. Metabolism of lipids in chylomicrons and very low density lipoproteins. In Handbook of Physiology. Section 5. Adipose tissue. Edited by A. E. RENOLD and G. F. CAHILL Jr. 824 pp. Baltimore : Waverly, Press Inc. p. 499, I965.

2I4 - HAVEL R. J. and GORDON R. S. Jr Idiopathic hyperlipemia. Metabolic studies in an affected family. J. Clin.

Investigation 39: I777-I790, I960.

2I5 - HAZELWOOD R. N. Molecular weights and dimensions of some high density human serum lipoproteins J. Am. Chem. Soc. 80 : 2I52-2I56, I958.

2I6 - HEGSTED, D. M., MAC GANDY R. B., MYERS M. L. and STARE Quantitative effects of dietary fat on serum cholesterol in man. Am. J. Clin. Nutrition I7 : 28I-295, I965.

2I7 - HEGSTED D. M., GOTSIS A. and STARE F.J. Effect of various fats upon expérimental hypercholesterolemia in rat. J. Nutrition 63 : 539-554, I956.

2I8 - HEGSTED D. M. and CHANG M. Lactose and calcium transport in gut sacs. J. Nutrition 82 : 297-300, I964.

2I9 - HILL, R., BAKER N., and CHAIKOFF I. L. Altered metabolic patterns induced in normal rat by feeding adequate diet containing fructose as role carbohydrate. J. Biol. Chem. 209 : 705-7I6, I954.

220 - HILLBORGH P. O. and SVERMERHOLM L. Blood level of cerebrosides in GAUCHER's disease. Acta prediat. 49 : 707-7I0, I960.

22I - HIRSCH, RUDMAN et TRAVERS. Movements of lipids into and out of the blood during hyperlipidemia induced in rabbits by pituitary extract and fraction. M. J. Lipid. Res. 7, I82 , I966.

222 - HIRSCHHORN, FRACCARO et BOOK. Incidence of familiar hyperlipemia. Science. I29, 7I6, I959.

223 - HJERTEN, S. Calcium phosphate chromatography of normal human serum and of electrophoretically isolated serum proteins. Biochim. et biophys. acta 3I : 2I6-235, I959.

224 - HOLLINGSWORTH D. F. and GREAVES J. P. Consumption of carbohydrates in United Kingdom. Am. J. Clin. Nutrition 20 : 65-72, I967.

225 - HOLT, AYLWARD et TIMBRES. Idiopathic familial lipemia. Bull. Hohns Hopkins Hosp. 64. 279, I939.

226 - HOWARD C. F. Jr and J. M. LOWENSTEIN. The effect of glycerol-3- phosphate on fatty acids synthesis. J. Biol. Chem. 240 : 4I70, I965.

227 - HOWARD C. F. Jr. and J. M. LOWENSTEIN. The effect of a glycerophosphate on the microsomal stimulation of fatty acids synthsis. Biochem. Biophys. Acta 84 : 226, I964.

228 - HOWELL R. W., WILSON N. D. G. Dietary Sugar and Ischaemic Heart Disease Brit. Med. J. 2 : I45- I48, I969.

229 - HUANG H. S. and GOODMAN D. S. Vitamin A and Carotenoids. I. Intestinal absorption and metabolism of C I4 labeled Vitamin A alcohol and B-Carotene in rat. J. Biol Chem. 240 : 2839-2844, I965.

230 - HUNKEL H. G. and SLATER R. J. Lipoprotein patterns of serum obtaines by zone électrophoresis. J. Clin. Investigation 3I : 677-684, I952.

23I - HUTCHINSON J., SANGSTER A., and CROCKER H. R. Report on Cases of xanthoma multiplex brought before

Pathological Society by Mr. James STARTIN and Dr. DTE-PHEN MAC KENSIE. Tr. Path. Soc. London 33 : 376-384, I882.

232 - IRWIN M. I., TAYLOR D. D. and FEELEY R. M. Serum lipid levels, fat, nitrogen, and mineral metabolism of young men associated with kind of dietary carbohydrate. J. Nutrition 82 : 338-342, I964.

233 - ISSELBACHER K. J. and BUDZ D. H. Synthesis of lipoproteins by rat intestinal mucosa. Nature (London) 200 : 364 , I963.

234 - ISSELBACHER K. J., SCHEIG R., PICTKIN G.R. and GAULFIELD J. B. Congenital Betalipoprotein deficiency : hereditary disorder involving - defect in absorption and transport of lipids. Medicine 43 : 347-36I, I964.

235 - ISSELBACHER K. J. and GREENBERGER N. J. Metabolic effects of alcohol on liver. New Eng. J. MEd. 270 : 35I-356, I964.

236 - JAGANATHAN S. N. Détermination of plasmatriglycerides. Canad. J. Biochem. 42 : 566-570, I964.

237 - JAKOVICS. Carbohydrate induced hyperlipidemia. Pediatrics, 34, 822, I964.

238 - JEAN-RENAUD B., RENOLD A. E. Studies on rat adipose tissue in vitro. Metabolic patterns produced in rat adipose tissue by varying insulin and glucose concentrations independently from each other. J. Biol. Chem.

234, 3082, I959.

239 - JENCKS et DURRUM. Paper electrophoresis as a quantitative method : the staining of serum lipoproteins. J. Clin. Invest. 34. I437, I955.

240 - JENCKS W. P., HYATT M. R., JETTON MR, MATTINGLY T. W. and DURRUM E. L. Study of serum lipoproteins in normal and atherosclerotic patients by paper electrophoretic techniques. J. Clin. Investigation 35 : 980-990, I956.

24I - JENSEN J., BLANKENHEIM D. H., and KORNERUP V. Blood-uric-acid levels in familial hypercholesterolemia. Lancet I : 298-300, I966.

242 - JOBST H., HUBER H. and SCHETTLER G. Essentiel familial hyperlipemic bei einem einürgen Zwillingspaar. Med. Klin. 58 : 7I0-7I6, I963.

243 - JOLLIFFE N. and ARCHER M. Statistical associations between international coronary disease death rates and certain environ-mental factors. J. Chronic. Dis. 9 : 636-652, I959.

244 - JONES D. P., ARKY R. A. Effects of insulin on triglyceride and free fatty acid metabolism in man. Metabolism, I4, I287, I965.

245 - JONES D. P., LOSOWSKY M. S. DAVIDSON C. S. and LIEBER C. S. Effects of ethanol on plasma lipids in man. J. Lab. Clin. Med. 62 : 675-682, I963.

246 - DE JONG J. B., and MARSH J. B. Synthsis of plasma

lipoproteins by rat liver ribosomes. Federation Proc. 25 : 581, 1966.

247 - JOSEPH. M.C., and PAROTT. D. Severe infantile hyperglycemia with special reference to facies. Arch. Dis. Childhood 33 : 385-395, 1958.

248 - KABARA. J.J. Determination and microscopic localization of cholesterol. In Methods of Biochemical Analysis. Vol 10. Edited by D. GLICK, 399 pp. New York. Interscience, p. 263, 1962.

249 - KAGAN. A., DAWLER. T.R., KANNEL. W.B., and REVOLSKIE. N. Federation proceedings, 21, N.4, Part. 2, p.52, 1962.

250 - KANNEL. W.B., DAWBER. T.R., FRIEDMAN. G.D., GLENNON. W.E., and MAC NAMARA. P.M. Risk factors in coronary heart disease: evaluation of several serum lipids as predictors of coronary heart disease: Framingham study. Am. Int. Med. 61 : 888-899, 1964.

251- KANNEL. W.B., DAWBER. T.R., COHEN. M.E., and MAC NAMARA. P.M. Vascular disease of brain-epidemiologic aspects: Framingham study. Am. J. Pub. Health 55 : 1355-1366, 1965.

252 - KANNEL. W.B., DAWBER. T.R., GLENNON. W.E. and THORNE. M.C. Preliminary report: determinants and clinical significance of serum cholesterol. Massachusetts. J.M. Tech. 4: 11-29, 1962.

253 - KAPLAN. S., BOSSAK. E.T., WANG. G.L., and ADLERSBERG. D. Pregnancy complicated by idiopathic hyperlipemia and

idiopathic hypercholesterolemia. J. Mt. Sinai. Hosp. 24 : 39-44, I957.

254 - KATTERMAN. R., DOLD. U., and HOLZER. II., D. Glycerat beim Fructoscabbeau in der Leber. Biochem. Ztschr. 334: 2I8-226, I96I.

255- KAUFMANN. N.A., POZNANSKI. R., BLONDHEIM. S.H., and STEIN. Y. Changes in serum lipid levels of hyperlipemic patients following feeding of starch, sucrose and glucose. Am. J. Clin. Nutrition I8 : 26I-269, I966.

256 - KAUFMANN. N. et al. Effect of fructose, glucose, sucrose and starch on serum lipids in carbohydrate induced hyperglyceridemic and normal subjects. Inuel. J. Med. Sci., 2 : 7I5, I966.

257 - KENDALL. F.E. Le type d'alimentation hydrocarbonée offre-t-il un indice pour l'athérosclèrose? Circulation 36 : 340-344, I967.

258 - KECKES. K., GODBERG. D.M., and FERGUSSON. A.G. Xanthomatosis bilary cirrhosis treated with choles--tyramine : report of case. Arch. Int. Med. 324-328, I964.

259 - KEYS. A. et al. Coronary heart disease among Minnesota business and professional men followed fifteen years. Circulation 28 : 38I-395, I963.

260 - KEYS. A. et al. Epidemiological studies related to coronary heart disease: characteristics of men

aged 40-59 in seven countries. Acta. Ured. Scandinav. Supp. 460 : I-392, I966.

261 - KEYS. A., ANDERSON. J.T., and GRANDE. F. Prediction of serum cholesterol responses of man to changes in fats in diet. Lancet 2 : 959-966, I957.

262 - KEYS. A., ANDERSON. J.T., and GRANDE. F. Diet-type (fats constant) and blood lipids in man. J. Nutrition 70 : 257-266, I960.

263 - KEYS. A., GRANDE. F., and ANDERSON. J.T. Fiber and pectin in diet and serum cholesterol concentration in man. Proc. Soc. Expert. Biol. Med. I06: 555-558, I96I.

264 - KEYS et coll. Diet type and blood lipids in man. J. Nut. 70: 257, I960.

265 - KEYS. A., MICKELSEN. O., MILLER. E.V.O., HAYES. E.R. and TODD. R.L. Concentration of cholesterol in blood serum of normal man and its relation to age. J. Clin. Investigation 29: I347- I353, I950.

266 - KESSLER. J.I. Effect of diabetes and insulin on activity of myocardial and adipose tissue lipoprotein lipase of rats. J. Clin. Investigation 42: 362-367, I963.

267 - KESSLER. J.L., KNIFFEN. J.C. and JANOWITZ. H.D. Lipoprotein lipase inhibition in hyperlipemia of ocute alcoholic pancreatitis. New. Engl. J.Med. 269: 943-948, I963.

268 - KHACHADURIAN. A.K. Inheritance of essential familial

hypercholesterolemia. Am. J. Med. 37: 402-407, I964.

269 - KINSELL. L.W., WALKER. G., MICHAELS. G.D., and OLSON. F.E. Dictary fats and diabetic patient. New.Eng. J. Med.26I : 43I-434, I959.

270 - KIRK, EFFERSOE et CHIANG. Rate of respiration and glycolysis by human and dog aortic tissue. J. Geront. 9: IO, I954.

27I - KIYASU. J.Y., and CHAIKOFF. I.L. On manner of transport of absorbed fructose. J. Biol. Chem.224: 935-939, I957.

272 - KLASKIN. G. Familial xanthomatosis and arcus senilis. New. Internat. Clin. 3 : I3-I9, I944.

273 - KLATSKIN. G., and GORDON. M. Relationship between relapsing pancreatisis and essential hyperlipemia. Am. J. Med. I2 : 3-23, I952.

274 - KNITTLE. J.L, AHRENS. E.H. Carbohydrate metabolism in two forms of hyperglyceridemia. J. Clin. Invest. 43: 485, I964.

275 - KINSELL. L.W. et al. An approach to understanding of the gross hyperlipemic states. Metabolism, II, 863, I962.

276 - KINSELL. L.W., FRISKEY. R.W., MICHAELS. J.D., and SPLITTER. S.D. Essential fatty acids, lipid metabolism and atherosclerosis. Lancet I: 334-339, I958.

277 - KODEZSZKO. E., ORLIKOWSKI. W. Corrélations entre les acides gras libres dans le sang, la glycémie et l'insuline. Le Diabète, I3: 323, I965.

278 - KRANE, S. B. Fructosuria. In the Metabolic Basis of Inherited Disease. Edited by J. B. STANBURY, J. B. WYNGAARDEN and D. S. FREDRICKSON. I477 pp. New York : MAC GRAW-HILL. Pp. I44-I55, I96I.

279 - KRITCHEVSKY, D., KOLMAN, R. R., GUTTMACHER, R. M., and FORBES, M. Influence of dietary carbohydrate and protein on serum and liver cholesterol in germ-free chickens. Arch. Biochem. 85 : 444-45I, I959.

280 - KRINSKY, N. I., CORNWELL, D. G., and ONGLEY, J. L. Transport of on distribution of tocopherol in human serum lipoproteins. J. Lipid. Research. I : 22I-228, I960.

28I - KRUT, L. H., and BARSKY, R. F. Effect of enhanced glucose utilisation on postprandial lipaemia in ischaemic heart-disease. Lancet 2 : II36-II38, I964.

282 - KUNKEL, H. G., and TRAUTMAN, R. Alpha 2 lipoproteins of human serum correlation of ultracentrifugal and électrophoretic properties.J. Clin. Investigation 35 : 64I-648, I956.

283 - KUNKEL, H. G., AHRENS, E. H. Jr., and EISENMENGER, W. J. Applications of turbidimetric methods for estimation of gamma globulin and total lipid to study of patients with liver disease. Gastroenterology II : 499-507, I948.

284 - KUNKEL, H. G. and AHRENS, F. H. Jr. Relationship between serum lipids and electrophoretic pattern, with particular reference to patients with primary biliary cirrhosis. J. Clin. Investigation 28 : I575-I579, I948.

285 - KUO, P. T., BASSETT, D. R. Primary hyperlipidemias and their management. Ann. Int. Med. 59 : 495, I963.

286 - KUO, P. T. and BASSETT, D. R. Dietary sugar in production of hyperglyceridemia. Ann. Int. Med. 62 : II99-I2I2, I965.

287 - KUO, P. T. Dietary sugar in production of hyperglyceridemia in patients with hyperlipidemia and atherosclerosis. Tr. A. Am. Physicians 78 : 97-II6, I965.

288 - KUO, P. T., FENG. L., COHEN, N., FITTS, W. T. et MILLER, Dieatry carbohydrates in hyperlipemia hepatic and adipose tissue lypogenic activities. Am. J. Cl. Nut. 20, II6, I967?

289 - KUO, P. T. and CARSON, J. C. Dietary fats and diurnal serum triglyceride levels in man. J. Clin. Investigation 35 : 64I-648, I956.

290 - KUO, P. T. and BASSETT, D. R. Blood and tissue lipids in family with hypo-beta-lipoproteinemis. Circulation 28 : 660, I962.

29I - KUO P. T., BASSETT D. R., DIGEORGE, A. and CARPENTIER G. lipolytic activity of post-heparin plasma in hyperlipemia and hypolipemia. Circulation Research. I6 : 22I-229 I963.

292 - DE LALLA, O. F. and GOFMAN J. W. Ultracentrifugal analysis of serum lipoproteins. In methods of Biochemical Analysis. Edited by D. GLICK 528 pp. New York : Interscience, P. 459, I954.

293 - LAMBERT, MILLER, OLSEN, FROST. Hypercholesterolemia and atheroslerosis induced in rabbits by purified high fat rations devoid of cholesterol. Proc. Soc. Exp. Biol ; Med. 97 .544, I958.

294 - LAUDAT, PH., KOENIG J., DE GENNES J. L. Démonstration de l'hétèrogénéité des "hyperlipémies" par l'identification de particules lipidiques spécifiques. Press. Med. 25,5, 66, 74, N. 26.

295 - LANDS, W.E.M., and P. HART. Metabolism of glycerolipids. V. Metabolism of phosphatidic acid. J. Lipid. Res. 5 : 8I, I964.

296 - LARCAN A. Hyperlipémies essentielles. Aspects cliniques et biologiques actuels. Presse Méd. 2243, I963.Méd; 7I.

297 - LAURELL S. Turn-over rate of unesterified fatty acids in human plasma. Acta physiol. Scand. GE, I58, I957.

298 - LAWRENCE, S. E., and MELNICK, P. J. Enzymatic activity related to human serum betalipoprotein : histochemical immunoelectrophoretic and quantitative studies. Proc. Soc. Exper. Biol. Med. I07 : 998-I00I, I96I.

299 - LEES, R. S. Plasma lipid response to two types of dietary carbohydrate. Clin. Research I3 : 549, I965.

300 - LEES, R. S. et HATCH F. T. Sharper separation of lipoproteins species by foyer electrophoresis in albumin-contrining uffer. J. Lab. Clin. Med. 6I, 5I8, I963.

30I - LEES, R. S. and FREDRICKSON D. S. Differenciation of exogenous and endogenous hyperlipemia by paper électro-

phoresis. J. Clin. Investigation 44 : I968-I977, I965.

302 - LEES, R. S. and FREDRICKSON D. S. Carbohydrate induction of hyperlipemia in normal man. Clin. Research. I3 : 327, I965.

303 - LENGEMAN F. W. Site of action of lactose in enhancement of calcium utilization. J. Nutrition 69 : 23-27, I959.

304 - LENNARD-JONES, J. E. Myclomatose with lipaemia and xanthomata. Brit. M. J. I : 78I-783, I960.

305 - LE QUIRE, V. S., HAMILTON R. L. ADAMS, R., and MERRILL, J. M. Lipase activity in blood from hepatic and peripheral vascular heds following heparin. Proc. Soc. Exp.Biol. Med. II4 : I04-I07, I963.

306 - LEREN, P. The Effect of Plasma Cholesterol Lowering Diet in Male Survivous of Myocardial Infarction : A controlled clinical trial.92 pp. Aarhus, C. : Universitets forlaget, (Norwegian Monographs on Medical Science)I967.

307 - LEVER, W. F., SMITH, P. A. J. and HURLEY, N. A. Idiopathic hyperlipemic and primary hypercholesterolemic xanthomatosis. I. Clinical data and analysis of plasma lipids. J. Invest. Dermat. 22 : 33-5I, I954.

308 - LEVIN W. C., ABOUMRAD, M. H., RITZMAN, S.E. and BRANTLY, Type I mycloma and xanthomatosis. Arch. Int. Med. II4 : 688-693, I964.

309 - LEVY, R. I., FREDRICKSON, D. S. Diagnosis and management of hyperlipoproteinemia. Am. J. Cardiol. 22, 576, I968.

3I0 - LEVY R. I. and FREDRICKSON D. S. Heterogeneity of plasma

high density lipoproteins. J. Clin. Investigation 44 : 426-44I, I965.

3II - LEVY R. I., LEES R. S. and FREDRICKSON D. S. Nature of prebeta (very low density) lipoproteins. J. Clin. Investigation 45 : 63-77, I966.

3I2 - LEVY R. I., FREDRICKSON D. S. and LASTER, L. Lipoproteins and lipid transport in abetalipoproteinemia. J. Clin. Invest. 45 : 53I-54I, I966.

3I3 - LEVY R. I. and FREDRICKSON D. S. Nature of alpha lipoproteins in Tangier disease. Circulation 34 (Supp. III) I56, I966.

3I4 - LEWIS, L. A., ROBERTSON, A., MARS, H. and WILLIAMS, G.Jr. Lipid and cytological abnormalities in familial, hypobetalipoproteinemia. Circulation 34 (Supp. III) I9, I966.

3I5 - LEWIS, L. A. et al. Serum lipid levels in normal persons. Circulation I6 : 227-245, I957.

3I6 - LEWIS L. A., and PAGE ,I. H. Serum proteins and lipoproteins in multiple myclomatosis. Am. J. Med. I7 : 670-673, I954.

3I7 - LEWIS L. A., VAN OMMEN R. A., and PAGE I. H. Association of cold precipitabily with betalipoproteins and cryoglobulin. Am. J. Med. 40 : 785-793, I966.

3I8 - LINDGREN F. T. and NICHOLS A. V. Structure and function of human serum lipoproteins. In the Plasma Proteins. Vol. II. Edited by F. W. PUTNAM. 5I8 pp. New York : Academic Press. I960.

3I9 - LINDGREN F. T. NICHOLS A. V. and WILLE R. D. Fatty acid distributions in serum lipids and serum lipoproteins. Am. J. Clin. Nutrition 9 : I3-23, I96I.

320 - LINDGREN F. T. New high density lipoproteins in human serum. Clin. Chim. Acta 9 : 402-404, I964.

32I - LINDGREN F. T., FREEMAN N. K., NICHOLS A. V., and GOFMAN J. W. Trird International Conférence on Biochemical Problems of lipids. The Blood Lipids and the Clearing Factor. 4I8 pp. Brussels. Koninlk. Vlaam. Acad. Wetenschappen (Letteren on Schone Junsten Van Belglë, Klasse der Wertenschappen) p. 224, I956.

322 - LINDQUIST B. and MALMCRONA R. Dietary fat in relation to serum lipids in normal infant. J. Dis. Child. 99 : 39-47, I960.

323 - LITTLE J. A., SHANOFF H. M., CSIMA A., REDMOND S.E. and YANO R. Diet and serum-lipids in male survivors of myocardial infarction. Lancet I : 933-935, I965.

324 - LOPEZ A., HODGES R. F. and KREHL W. A. Some interesting relation ships between dietary carbohydrates and serum cholesterol, Am. J. Clin. Nutrition I8 : I49-I53, I966.

325 - LOSOWSKY M. S., JONES D. P., DAVIDSON C. S. and LIEBER C. S. Studies of alcoholic hyperlipemia and its mechanism. Am. J. Med. 35 : 794-803, I963.

326 - LOWRY O. H., N. J. ROSEBROUGH, A. L. FARR and RANDALL. Protein measurement with the folin phenol reagent. J. Biol. Chem. I93 : 265, I95I.

327 - LYON, I., M. S. MASRI and I. L. CHAIKOFF. Fasting and hepatic lipogenesis from C I4 acetate. J. Biol. Chem. I96 : 25, I952.

328 - MACHEBOEUF, M. M. A. Recherches sur les phosphoaminolipides et les stérides du serum et du plasma sanguins. I. Entraînement des phospholipides, des stérols et des stéroïdes par les diverses fractions au cours du fractionnement des proteides du sérum. Bull. Soc. Chim. Biol. II: 268-293, I929.

329 - MAC CORMICK F. C. CORNWELL D. G., and BROWN J. B. Studies on distribution of tocopherol in human serum lipoproteins. J. Lipid. Research I : 22I-228, I960.

330 - MACDONALD I., and BRAITHWAITE D. M. Influence of dietary carbohydrates on lipid pattern in serum and in adipose tissue. Clin. Sc. 27 : 23-30, I964.

33I - MACDONALD I. Effects of various dietary carbohydrates on serum lipids during five-day regimen. Clin. Sc. 29 : I93-I97, I965.

332 - Idem. Lipid response of young women to dietary carbohydrates. Am. J. Clin. Nutrition I6 : 458-463, I965.

333 - MAC-DONALD I., and ROBERTS J. B. Incorporation of various C I4 dietary carbohydrates into serums and liver lipids. Metab. I4 : 99I-999, I965.

334 - MAC GANDY, R. B., HEGSTED D. M., MYERS M. L. and STARE F. Dietary carbohydrates and serum cholesterol levels in man. Am. J. Clin. Nutrition I8 : 237-242, I966.

335 - MAC GANDY R. B., HEGSTED D. M. et STARE F. J. Graisses alimentaires, hydrates de carbone et maladie vasculaire athèroscléreuse. New Engl, J. Med. 277. I86-I92 et 242-247, I967.

336 - MAHLER R., STAFFORD W. E., TARRANI M. E., ASHMORE J. The effect of insulin lipolysis. Diabetes I3. 297, I964.

337 - MALMROS et WIGAND. Atherosclerosis and deficiency of essential fatty acids. Lancet. 2. 749, I959.

338 - MALMROS H., SWALIN B., and TRUEDSSON F. Essential hyperlipaemia. Acta med. Scandinav. I49 : 9I-I08, I954.

339 - MAC GINLEY, JONES et GOFMAN. Lipoproteins and xanthomatous diseases. J. Invest. Dermat. I9. 7I, I952.

340 - MARGOLIS S. and LANGDON R. G. Studies on human serum betalipoprotein. I. Amino acid composition. J. biol. Chem. 24I : 469-476, I966.

34I - Idem. Studies on....II. Chemical modification. J. Biol. 24I : 477-484, I966.

342 - Idem. III. Enzymatic modifications. J. Biol. Chem. 24I : 485-493, I966.

343 - MARSH, J. B. and WHEREAT A. F. Synthesis of plasma lipoprotein by rat liver. J. Biol. Chem. 234 : 3I96-3200, I959.

344 - MARSHALL W. E. and KUMMEROW F. A. Carbohydrate constituants of human serum betalipoprotein : galactose, mannose, glucosamine and sialic acid. Arch. Biochem. 98 : 27I-273, I962.

345 - MOORHOUSE J. A., STEINBERG J., ROSEN N. J. Sex difference in serum free fatty acid levels in diabetic subjects. J. Clin. Endoc. and Metab. 23 : I080, I963.

346 - MORRIS J. N., KAGAN A., PETTISON D. C., GARDNER M. J., and RAFLE, P.A.B. Lancet 2, 553, I966.

347 - MORRIS J. H., WEST D. A., and BOLINGER R. F. Effect of oral sulfonylurea in plasma triglycerides in diabetics. Diabetes I3 : 87-89, I964.

348 - MORTIMER J. G. Cord blood lipids of normal infants and infants of diabetic mothers. Arch. Dis. Childhood 39 : 342-344, I964.

349 - MOSER, H. W. and EMERSON K. Jr. Estimation of phospholipid phosphoreus turnover time in man : studies in normal individuals, in patients with nephrotic syndrome and in other types of hyperlipemia. J. Clin. Investigation 34 : I286-I296, I955.

350 - NATH N., HARPER A. E. and ELVEHJEN C. A. Diet and cholesterolemia. IV. Effects of carbohydrate and nicotinic acid. Proc. Soc. Exper. Biol. Med. I02 : 57I-574, I959.

35I - NELSON G. J. and FREEMAN N. K. Phospholipid and phospholipid fatty acid composition of human serum lipoprotein fractions. J.Biol. Chem. 235 : 578-583, I960.

352 - NESTEL. Carbohydrates induced hypertriglyceridemia and glucose utilisation in ischemic heart disease. Metab., I5, 787, I966.

353 - NESTEL, P. J. and HAVEL R. J. Lipoprotein lipase in human adipose tissue. Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 109 : 985-987, 1962.

354 - NESTEL P. J. Relationship between plasma triglycerides and removal of chylomicrons. J. Clin. Investigation 43 : 943-949, 1964.

355 - NEWIN N. C. et SLARK J. Xanthomatose hyperlipidémique. Journal of Medical Genetics, 5 n. 1, P. 28, 1968.

356 - NICHOLS A. V., DOBBIN V. and BOFMAN J. W. Influence of dietary factors upon human serum lipoprotein concentrations. Geriatrics 12 : 7-17, 1957.

357 - NIKKILA E. Studies on lipid protein relationships in normal and pathological sera and effect of heparin on serum lipoproteins. Scandinav. J. Clin. Lab. Investigation 5 (supp. 8) : 1-101, 1958.

358 - NIKKILA E. A. and K. OJALA. Determination of liver L alpha glycerophosphate. Acta. Chem. Scand. 17 : 554, 1963.

359 - O'HARA D. D., PORTE, D. Jr. and WILLIAMS R. H. Effect of diet and thyroxin on plasma lipids in myxedeme. Metab. 15 : 123-134, 1966.

360 - OLSON J. A. Biosynthesis and metabolism of carotenoids and retinol (vitamin A) J. Lipid. Research 5 : 281-299, 1964.

361 - OLSON R. E. and VESTER J. W. Nutrition endocrine interrelation-ships in control of fat transport in man. Physiol. Rev. 40 : 677-733, 1960.

362 - ONCLEY J. L., SCATCHARD G. and BROWN A. Physical chemical characteristics of certain of proteins of normal human plasma. J. Physiol. Chem. 51 : I84-I98, I947.

363 - ONCLEY J. L. Lipid protein interactions. In Brain lipids and Lipoproteins, and the Leucodystrophies. Edited by J. FOLCHI and H. BAUER 2I3 pp. Amsterdam C. : Elsevier I963.

364 - PANTELAKIS J. N., FOSBROOCKE A. S., LLOYD J. K. and WOLFF O. H. Nature and occurence of pre-beta-lipoprotein in diabetic children and pregnant women ; electrophoretic and ultracentrifugal study of serum lipoproteins. Diabetes I3 : I53-I60, I964.

365 - PAPP, O. A., PADILLA I. and JOHNSON A. L. Dietary intake in patients with and myocardial infarction. Lancet 2 : 259-26I, I965.

366 - PAUL O. et al. Longitudinal study of coronary heart disease. Circulation 28 : 20-3I, I963.

367 - PEETERS H. and LAGA E. Electrochromatography of serum lipoproteins. In Protides of Biological Fluids. Edited by H. PEETERS 476 pp. Amsterdam C : Elsevier, P; I34,I963.

368 - PETITE J. P. Le syndrome de ZIEVE. Vie Médicale, 48, I209, I967.

369 - PHILIPS G. B. Lipid composition of human serum lipoprotein fraction with density greater than I2I0. Proc. Soc. Exper. Biol. Med. I00 : I9-22, I959.

370 - PHILIPS G. B. Phospholipid composition of human serum

lipoprotein fractions separated by ultracentrifugation. J. Clin. Investigation 38 : 489-493, I959.

371 - PIPER J. and ORRILD L. Essential familial hypercholesterolemia and xanthomatosis : follow-up study of twelve. Danish families. Am. J. Med. 2I : 34-46, I956.

372 - PORTE, D. Jr., O'HARA, D. D. and WILLIAMS R. H. Relation between postheparin lipolytic activity and plasma triglyceride in myxedeme. Metabolism I5 : I07-II3, I966.

373 - PORTMAN O. W., MANN G. V. and WYSOCKI A. P. Bile acid excretion by rat : nutritional effects. Arch. Biochem. 59 : 224-232, I955.

374 - PORTMAN O. W., LAWRY E. Y. and BRUNO D. Effect of dietary carbohydrate on experimentally induced hypercholesterolemia and hyperbetalipoproteinemia in rats. Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 9I : 32I-323, I956.

375 - POULSEN H. M. Familial lipaemia : new forum of lipoidosis showing increase in neutral fats combined with attacks of acute pancreatitis. Acta Med. Scandinav. I38 : 4I3-420, I950.

376 - QUARTFORDT, S. H., and GOODMAN D. S. Heterogencity in rate of plasma clearence of chylomicrons of different size. Biochim. et biophys. Acta II6 : 382-385, I966.

377 - RADDING C. M., BRAGDON J. H. and STEINBERG D. Synthesis of low and high-density lipoproteins by rat liver in vitro. Biochim. et biophys. acta 30 : 443, I958.

378 - RADDING C. M. and STEINBERG D. Studies on synthesis and secretion of serum lipoproteins by rat liver slices. J. Clin. Investigation 39 : I560-I569, I960.

379 - RAPSTEDT S. Studies on serum lipids and lipoproteins in infancy and childhood. Acta Pediat. 44 :(Supp. I02) I-I09, I955.

380 - RANDLE P. J., GARLAND P. B., HALES C. N., NEWS-HOLME E.A. The glucose fatty acid cycle. Lancet, I, 785, I963.

38I - RAYER P.P. Traité théorique et pratique des Maladies de la peau fondé sur de nouvelles recherches d'anatomie et de physiologie pathologiques. 2 Vol. Paris : Baillère I835.

382 - REAVEN, FARQUHAR, SALANS, GROSS et WAGNER. Carbohydrate induced lipemia. Clin. Res. I2. 277, I964.

383 - REAVEN G. M., D. B. HILL, R. C. GROSS and J. W. FARQUHAR. Kinetics of triglyceride turnover of very low-density lipoprotein of human plasma. J. Clin. Invest. 44 : I826,I965.

384 - REINOLDS A. E., CROFFORD O. B., BURGE H., FROESCH E. R. Insulin and the metabolism of adipose tissue. In "On the nature and treatment of diabetes", B. S. LEIBEL et G. A. WRENSHOLL, edit. Expert. Med. Found., p. 64I, I965.

385 - REISSELL et al. Treatment of hypertriglyceridemias. Am. J. Clin. Nutrit., I9, 84, I968.

386 - RICHTERICH R., VANMECHELEN P., and ROSSI E. Refsum's disease (heredopathia atactica polyneuritiformis) : inborn error of lipid metabolism with storage of 3, 7, II;

I5. tetraméthyl hexadecanoïc acid. I. Report of case. Am. J. Med. 39 : 230-236, I965.

387 - ROBINSON D. S. Clearing factor lipase and its action in transport of fatty acids between blood and tissues. Advances in Lipid Research I : I32-I82, I963.

388 - ROBINSON D. S. and SEAKINS A. Development in rat of fatty livers associated with reduced plasma-lipoprotein sinthesis. Biochim. et biophys. acta 62 : I63-I65, I962.

389 - ROBDELL M., and FREDRECKSON D. S. Nature of proteins associated with dog and human chylomicrons. J. Biol. Chem. 234 : 562-566, I959.

390 - ROBDELL M. Localization of lipoprotein-lipase in fat celis of rat adipose tissue. J. Biol. Chem. 753-755, I964.

39I - ROBDELL M. N. Terminal aminoacid and lipid composition of lipoproteins from chyle and plasma. Science I27 : 70I, I958.

392 - ROBDELL M., FREDRICKSON D. S. and ONO K. Metabolism of chylomicron proteins in dog. J. BIol. Chem. 234 : 567-57I, I959.

393 - ROHEIM P. S., GIDEZ L. I. and EDER H. A. Extrahepatic synthesis of lipoproteins of plasma and chyle : role of intestine. J. Clin. Investigation 45 : 297-300, I966.

394 - ROHEIM P. S., MILLER L. and EDER H. A. Formation of plasma lipoproteins from apoprotein in plasma.J. Biol. Chem. 240 : 2994-300I, I965.

395 - ROMANI J. D., Mme BOUTIER, BERNHEIM R., IOO, H., REYES F.

ALBEAUX-FERNET, M. Les données de l'exploration comparée de la tolérance glucidique, des acides gras libres, des manifestations microangiopathiques (biomicroscopie conjonctivale et biopsie cutanée) chez les obèses. Confrontations avec les données de l'enquête génétique dans I32 cas. Annales d'Endocrinol. I967.

396 - RUDMAN et al. Further observations on the effect of pituitary 67. 784, I960.

397 - RUSS E. M., RAYMUNT J. and BARR D. P. Lipoproteins in primary biliary cirrhosis. J. Clin. Investigation 35 : I33-I44, I956.

398 - SABESIN S. M., DRUMMEY G. D., BUDZ D. M. and ISSELBACHER K. J. Inhibition of protein synthesis : mechanism for production of impaired fat absorption. J. Clin. Investigation 43 : I28I, I964.

399 - SALEM I. Role of long range forces in cohesion of lipoproteins. Canad. J. Biochem. Physiol. 40 : I287-I297, I962.

400 - SALT H. B., and WOLFF O. H. Applications of serum lipoprotein electrophoresis in paediatric practise. Arch. Dis. Childhood 32 : 404-4I2, I957.

40I - SALT H. B. et al. On having non betalipoprotein : syndrome comprising a beta-lipoproteinemia, acanthocytosis, and steatorrhea. Lancet 2 : 325-329, I960.

402 - SANBAR S. S. and ALANPOVIC P. Effect of urea on behavior of protein moiety of human-serum alphalipoproteins in

solution. Biochim. et biophys. acta 71 : 235, 1963.

403 - SAVIN R. C. Hyperglobulinemia purpura terminating in mycloma hyperlipemia and xanthomatosis. Arch. Dermat. 92: 679-686, 1965.

404 - SCANU A. M. Factors affecting lipoprotein metabolism. Advances in lipid Research 3 : 63-138, 1965.

405 - SCANU A. Studies on confrontation of human serum high density lipoproteins HDL2 and HDL3. Proc. Nat. Acad. Sc. 54: 1699-1705, 1965.

406 - SCHAEFER I. E. Serum cholesterol-triglyceride distribution in "normal" New York City population. Am. J. Med. 36 : 262-268, 1964.

407 - SCHAEFER L. E., DRACHMAN S. R., STEINBERG A. G. and ADLESBERG D. Genetic studies on hypercholesterolemia : frequency in hospital population and in families of hypercholesterolemia index patients.Am. Heart. 7. 46, 99-116; 1953.

408 - SCHLESS G. L. Non esterified free fatty acids as a metabolic Aubstrate ; the rapid turn-over theory. Metabolism, 13, 934, 1964.

409 - SCANU A. Forms of human serum high density lipoprotein protein. J. Lipid. Research 7 : 295-306, 1966.

410 - SCHROEDER H. A. Chromium deficiency in rats : syndrome simulating diabetes mellitus with retarded growth. J. Nutrition 88 : 439-445, 1966.

4II - SCHWARTZ M. J., ROSENSWEIG B., TOOR M., and LEWITUS Z. Lipid metabolism and arteriosclerotic heart disease in Israelis of Bedouin, Yemenite and European origin. Am. J. Cardiol. I2 : I57-I68, I963.

4I2 - SCHWARTZ M. J., MIRSKY S., SCHAEFFER L. E. Phenformin hydrochloride, serum lipids and diabetes mellitus 25 th. Ann. Met. A. D. A. I965 (N.Y.), Abst., in Diabetes I4, 465, I965.

4I3 - SCHWARTZ M. J., MIRSKY S. and SCHAEFER L. E. Phenformin serum lipids and diabetes mellitus. Lancet I : 959, I965,

4I4 - VON SCHULTZE H. E. Uber Glykoproteine. Deutsche med. Wschnschr. 83 : I742-I752, I958.

4I5 - SEEGERS W., HIRSCHHORN, K;, BURNETT L., ROBSON E., and HARRIS H. Double betalipoprotein : new genetic variant in man. Science I49 : 303, I965.

4I6 - SENIOR J. R. Intestinal absorption of fats. J. Lipid. Research 5 : 495-52I, I964.

4I7 - SEUBERG W. S-Palmityl coenzyme A. Biochem. Preparation 7 : 80, I960.

4I8 - SHAFRIR E., GUTMAN A. Patterns of decrease of fatty acids during glucose tolerance tests. Diabetes, I4, 77, I965.

4I9 - SHORE V. and SHORE B. Protein subunit of human serum lipoproteins of density. I. I25-I. 200gram/ml. Biochem. Biophys. Research commun. 9 : 455-460, I962.

420 - SHORE B. C. N-terminal amino acids of human serum lipoproteins. Arch. Biochem. 7I : I-IO, I957.

421 - SHORT M. H. Multiple mycloma with xanthoma formation report of case. Arch. Path. 77 : 400-406, 1964.

422 - SUNDERMAN F. W., and SUNDERMAN F. W. Jr. Lipids and the Steroïd Hormones in Clinical Medicine. 207 pp. Philadelphia. Lippincott 1960.

423 - SMITH L. H. Jr., ETTINGER R. H. and SELIGRON D., Comparison of metabolism of fructose and glucose in hepatic disease and diabetes mellitus. J. Clin. Investigation 32 : 273-282, 1953.

424 - SMITH E. B. Lipoprotein patterns in myocardial infarction: relationship between components identifieds by paper electrophoresis and in ultracentrifuge. Lancet 223 : 910-914, 1957.

425 - SNYDER F. and N. STEPHENS. A simplified spectrophotometric determination of ester groups in lipids. Biochim. Biophys. Acta. 34 : 214, 1959.

426 - SPEISER P. and PAUSCH, V. Das erbliche Serum Beta-Lipoprotein System Ip (a, x). Ann. paediat 205, 193-202, 1965.

427 - SPRITZ, N. Carbohydrate induced lipenia. Report of a familial occurence. New Engl. J. Med., 271, 291, 1964.

428 - SPRITZ N., AHRENS, E. H. Jr. and GRUNDY, S. Sterol balance in man as plasma cholesterol concentrations are altered by exchanges of dietary fats. J. Clin. Investigation 44 : 1482-1493, 1965.

429 - SRERE P. A., W. SEUBERT and F. LYNEM. Palmityl coenzyme A deacylase. Biochim. Biophys. Acta 33 : 313, 1959.

430 - STAMLER J. et al. Effectiveness of estrogens for therapy of myocardial infarction in middle-age men. J. A. M. A. I83 : 632-638, I963.

43I - STANSLY P. G. Estimation of the enzymie condensation of alphaglycerophosphate and palmityl coenzyme A. Biochim. Biophys. Acta I8 : 4II, I955.

432 - STEINBERG. The Genetics of diabetes : A review, Ann. N. Y. Acad. Sci. 82,I97, I959.

433 - STEINBERG, D. Fatty acid mobilization-mechanisms of regulation and metabolic consequences. In the Control of Lipid Metabolism. Edited by J. K. GRANT. I9I pp. New York: University Press. (Biochem. Society Symposium 24.). Pp III-I43, I963.

434 - STEINBERG D. and VAUGHAN, M. Release of free fatty acids from adipose tissue in vitro relation to rates of triglyceride synthesis and degradation. In Handbook of Physiology. Section 5. adipose tissue. Edited by A. E. RENOLD and G. E. CAHILL Jr. 82 pp. Baltimore : Waverly Press, chapter 34, Pp. 335-347, I965.

435 - STEINKE, J., SOELNER J. S., CAMERINI-DAVALOS, R. A., RENOLD A. E. Studies on serum insulin like activity (ILA) in prediabetes. Diabetes, I2, 502, I963.

436 - STERN I. and SHAPIRO B. Rapid and simple method for determination of esterified fatty acids and for total fatty acids in blood. J. Clin. Path. 6 : I58-I60, I953.

437 - STETTEN, DE WITT Jr., WELT, INGLE and MORLEY. Rates of

of glucose production and oxydation in normal and diabeticrats. J. Biol. Chem. I92. 8I7, I95I.

438 - STONE, D. B., BROWN, J. D. Effect of sulfonylurea drugs on plasma free fatty acids and blood glucose concentration in man. Diabetes, I5, 3I4, I966.

439 - STRAUS R., and SUNDERMAN F. W. Method for fractionation of lipoproteins in serum by paper electrophoresis In lipids and the Steroid Hormones in clinical Medicine. Edited by F. W. SUNDERMAN and F. W. SUNDERMAN Jr. 207 pp. Philadelphia : Lippincott, p. 66, I960.

440 - SWENEY M. J., ETTELDORF J. N., ORGAN P. M., and FISHER R. Effect of diet during first six to eight weeks of life on total concentrations of serum protein and on electrophoretic patterns of serum protein and lipoprotein. Pediatrics 29 : 82-89, I962.

44I - SWITZER S. and EDER H. A. Transport of lysolecithin by albumin in human and rat plasma. J. Lipid Research 6 : 506-5II, I965.

442 - Symposium on Dietary carbohydrate in man. The Am. J. of Clin. Nutrit., feb. I967.

443 - Symposium on atromid : (proceedings of conference held in Buxton England June 5-6, I963). Atheroscler. Research 3 : 34I-755, I963.

444 - TARRANT M. E., MAHLER R., ASHMORE J. Mobilization of free fatty acids in acute insulin deficiency. J. Biol. Chem. 234 : I7I4, I964.

445 - Technical Group of Committee on Lipoproteins and Atherosclerosis and Committee on Lipoproteins and Atherosclerosis of Natural Advisory Heart Council : evaluation of serum lipoproteins and cholesterol measurements as predictors of clinical complications of atherosclerosis. Circulation I4 : 69I-74I, I956.

446 - TOMARELLI R. M., HARTZ R. and BERNHARDT F. W. Effect of lactose feeding in body fat of rat. J. Nutrition 7I : 22I-228, I960.

447 - THOMAS C. B., MURPHY E. A. and BOLLING D. R. Precursors of hypertension and coronary disease : statistical consideration of distributions in population of medical students. I. Total serum cholesterol. Bull Johns Hopkins Hosp II4 : 290-3I2, I964.

448 - TOOR M., KATCHALSKY A., AGMON J. and ALLADOUF D. Atherosclerosis and related factors in immigrants to Israel. Circulation 22 : 265-279, I960.

449 - TZUR R. and B. SHAPIRO. Dependence of microsomal lipid synthesis on added protein. J. Lipid. Res. 5 : 542, I964.

450 - TZUR R. E., TAL, and B. SHAPIRO. Alphaglycerophosphate as regulatory factor in fatty acid esterification. Biochem. Biophys. Acta 84 : I8, I964.

45I - URAM J. A., FRIEDMAN L. and KLINE O. L. Influence of diet on glucose tolerance. Am. J. Physiol. I92 : 52I-524, I958.

452 - VAGUE J., CONDACCIONI J. L., GODEFROY G., BERNARD P. J.,

VAGUE P. Hypoglycemia in obesity and prediabetes. Proc. 5 th Cong. Int. Diabetes (Toronto) Abst., N 234, p; II9, I964.

453 - VAGUE J., CONDACCIONI J. L., TEITELBAUM M., VAGUE P., BERNARD, P. J. BOYER J. Clinical and biological particularities of diabetogenic obesities. Proc. II Inst. Cong. Endocr., Abst., serie 83, p. 977, I964.

454 - VAILLAND, SABATINI, SARROUY. Xanthomatoses hypercholestèrolémiques familiales essentielles (à propos de 9 observations dans une même famille). Semaine des Hôpitaux, 8, IO, 65, 4I n. 4I.

455 - VALLANCE-OWEN J., LILLEY M. D. Insulin antagonism in the plasma of obese diabetics and prediabetes. Lancet I, 806, I96I.

456 - VANDENHEUVEL F. A. Origin metabolism. and structure of normal human serum lipoproteins. Canad. J. Biochem. Physiol 40 : I299-I326, I962.

457 - VAN DUYNE G. M., and HAVEL R. J. Plasma unesterified fatty acid concentrations in fetal and neonatal life. Proc. Soc. Exper. Biol. Med. I02, 599-602, I959.

458 - VAN HANDEL E., and ZILVERSMIT D. B. Micromethod for direct determination of serum triglycerides. J. Lab. Clin. Med. 50 : I52-I57, I957,

459 - VAUGHAN O. W., and FILER L.J.Jr. Enhancung action of certain carbohydrates on absorption of calcium in rat. J. Nutrition 7I : IO-I4, I960.

460 - VOGEL W. C. and ZIEVE L. Post heparin phospholipase. J. Lipid. Research 5 : I77-I83, I964.

46I - VOLWILER W. et al. Biosynthetic determination with radioactive sulfur of turn-over rates of various plasma proteins in normal and cirrhotic man. J. Clin. Investigation 34 : II26-II46, I955.

462 - WAITE M. and WAKEL. Studies on the mechanism of action of acetyl coenzyme A carboxylase. I. Effect of isocitrate on the transcarboxylation steps of acetyl coenzyme A carboxylase. J. Biol. Chem. 238 : 77, I963.

463 - WALKER A. R. P. and ARVIDSON U. B. Fat intake, serum cholesterol concentration, and atherosclerosis in South African Bantu. Low fat intake and age trend of serum cholesterol concentration in South African Bantu. J. Clin. Investigation 33 : I358-I365, I954.

464 - WALTON K. W., and DARKE S. J. Immunochemical characteristics of human low-density lipoproteins. Immunochemistry I : 267-277, I964.

465 - WALTON K. W., CAMPBELL D. A., and TONKS F. Signifiance of alterations in serum lipids in thvroid dvsfunction. I. Relation between serum lipoproteins, carotenoids, and vitamin A in hypothyroïdism and thyrotoxicosis. Clin. Sc. 29 : I99-2I5, I965.

466 - WALTON K. W., SCOTT P. J., DYKES P. W. and DAVIES J.W.L. Alterations of metabolism and turnover of I I3I. Low density lipoprotein in myxoedema and thyrotoxicosis.

Clin. Sc. 29 : 2I7-238, I965.

467 - WAREMBOURG H., BISERTE G., PLANCHANT M., JAILLARD J., SEZILLE G. et BERTRAND M. Hyperlipémie au cours d'une hépatite chronique d'origine alcoolique. Presse Médicale. 9. II. 68. 76 n. 43.

468 - WAREMBOURG G., BISERTE G., JAILLARD J., SEZILLE G. Les variations du taux des acides gras dans le diabète. Le Diabète, I2, 25, I964.

469 - WAREMBOURG H., BISERTE G., BERTRAND M., SEZILLE G. Les lipides plasmatiques dans le diabète simple et compliqué: étude des acides gras par chromatographie en phase gazeuse. Le Diabète, I2, 63, I964.

470 - WATHEN J. D. and LEVY R. S. Composition of protein from dog lymph chylomicrons and dog serum high density lipoprotein. Biochemistry 5 : I099-II03, I966.

47I - WATKIN D. M., FROEB H. F., HATCH F. T. and GUTMAN A. B. Effects of diet in essential hypertension. II. Results with unmodified Kempner rice diet in fifty hospitalized patients. Am. J. Med. 9 : 44I-493, I950.

472 - WELLS W. W. and COOPER S. B. Coprostanol formation. II. Opposing action of dietary lactose and calcium on cholesterol absorption. Arch. Biochem. 75 : 273-279, I958.

473 - WELLS W. W., ANDERSON S. C. and QUAN MA, R. Lactose diets and cholesterol metabolism. I. Cholesterol absorption, coprostanol formation and bile acid excretion in rat. J. Nutrition 7I ; 405-4I0, I960.

474 - WELLS W. W., and COOK C. R. Lactose diets and cholesterol metabolism. III. Inhibition of cholesterol biosynthesis from acetate-I-C I4 and mevalonate-2-C I4 by lactose or succinyl sulfathiazole-feeding in rat. J. Nutrition 76 : 48-5I, I962.

475 - WELLS W. W. and ANDERSON S. C. Increased severity of atherosclerosis in rabbits on lactose-containing diet. J. Nutrition 68 : 54I-549, I959.

476 - WERK E. E., KNOWLES H. C. The blood ketose and plasma free fatty acid concentration in diabetic and normal subjects. Diabetes, I0, 22, I96I.

477 - WHEELER E. O. Genetic aspects of atherosclerosis. Am. J. Med. 23 : 653-660, I957.

478 - WIELAND O. L., WEISS and I. EGER-NEUFELT. Hemming des enzymatischen Citronensaüressynthese durch langkettige Acyl-Thiroester des Coenzym A. Biochem. Z 339 ; 50I, I964.

479 - WILKINSON, HAND et FLIEGELMAN. Essential familial hypercholesterolemia. Ann. Int. Med. 29.67I, I948.

480 - WIDKINSON. Essential familial hypercholesterolemia : cutaneous, metabolic and hereditary aspects. Bull. New York acad. Med. 26.670, I950.

48I - WILLIAMS and ENSINCK. Secretion, fates and actions of insulin and related products. Diabetes. I5.623, I955.

482 - WINDMUELLER H. G. Orotic acid-induced, adenine reversed inhibition of hepatic lipoprotein secretion in rat. J. Biol. Chem. 239 : 530-537, I964.

483 - WINDMUELLER H. G. and LEVY R. I. Complete and reversible inhibition of hepatic beta-lipoprotein release in rat by orotic acid. Circulation 34 : 239, I966.

484 - WINITZ M., GRAFF J. and SEEDMAN D. A. Effect of dietary carbohydrate on serum cholesterol levels. Arch. Biochem. I08 : 576-579, I964.

485 - WILSON J. D. and LINDSEY C. A. Jr. Studies on influence of dietary cholesterol metabolism in isotopic steady state in man. J. Clin. Investigation 44 : I805-I8I4, I965.

486 - WOLF O. H. Abeta lipoproteinemia. Ergeln.d.inn. Med. Kinderh. 23 : I9I-20I, I965.

487 - WOOD W. A. Carbohydrate metabolism Ann. Rev. Biochem. 35 (2) : 52I-558, I966.

488 - YUDKIN J. Diet anD coronary thrombosis, hypothesis and fact. Lancet 2 : I55-I62, I957.

489 - YUDKIN J. Dietary fat and dietary sugar in relation to ischaemic heart-disease and diabetes. Lancet 2 : 4, I964.

490 - YUDKIN J. and RODDY J. Levels of dietary sucrose in patients with occlusive atherosclerotic disease. Lancet 2: 6-8, I964.

49I - YUDKIN J. Evolutionary and historial changes in dietary carbohydrates. Am. J. Clin. Nutrition 20 : I08-II5, I967.

492 - YUDKIN J. and MORLAND J. American Journal of Clinical nutrition 20, 503, I967.

493 - ZIEVE L. Jaundice hyperlipemia and hemolytic anemia : heretofore unrecognized syndrome ass ociated with alco-

holic fatty liver and cirrhosis. Ann. Int. Med. 48 : 47I-496, I958.

494 - ZOLLNER N. Uber das verhallen der carotinoide bei hypercholesterinämischen KranKheiten. Verhandl.d.Deutsch. Gesellsch. J. Inn. Med. 64 : I53-I56, I958.

Vu, le Président de Thèse :

Vu et permis d'imprimer :

Le Doyen de la Faculté Mixte
de Médecine et de Pharmacie de
CAEN